

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques E. BARBIÈRE

**1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la Nitration
des Amino-Alcools.**

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 mai 1943 devant la Commission d'examen.

M^{me} RAMART-LUCAS, *Président.*

MM. CABANNES

MONNIER

} *Examineurs.*

PARIS

IMPRIMERIE LAUMEL

40, RUE DE CRONSTADT (15^e)

1943

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jacques E. BARBIÈRE

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la Nitration
des Amino-Alcools.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 26 mai 1943, devant la Commission d'examen.

M^{me} RAMART-LUCAS, *Président.*

MM. CABANNES

MONNIER

} *Examineurs.*

PARIS

IMPRIMERIE LAUMEL

40, RUE DE CRONSTADT (15^e)

1943

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires . . M. MOLLIARD.

M. CH. MAURAIN.

Doyen M. P. MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

<i>Professeurs honoraires</i>	LÉON BRILLOUIN.	G. BERTRAND.	GAULLERY.
	AUGER.	CH. FABRY.	CARTAN.
	DANGEARD.	LÉON BERTRAND.	E. BOREL.
	LESPIEAU.	WINTREBERT.	A. COTTON.
	VESSIOT.	DUBOSCQ.	J. DRACH.
	PORTIER.	BOHN.	M. GUICHARD.
	LAPICQUE.	RABAUD.	LABROUSTE.

PROFESSEURS

CHARLES PÉREZ . . .	T	Zoologie.	G. RIBAUD	T	Hautes températures.
L. BLARINGHEM . .	T	Botanique.	CHAZY	T	Mécanique analytique et mécanique céleste.
G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	GAULT	T	Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN	T	Minéralogie.	CROZE	T	Physique théorique et Physique céleste.
A. DENJOY	T	Géométrie supérieure.	DUPONT	T	Théories chimiques.
L. LUTAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	VALIRON	T	Calcul différentiel et intégral.
G. BRUHAT	T	Physique.	BARRABÉ		Géologie structurale et géologie appliquée.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	MILLOT		Biologie animale (P. C. B.).
A. DEBIERNE	T	Physique générale et Radioactivité.	F. PERRIN		Théories physiques.
L. DUNOYER	T	Chimie physique.	VAYON	T	Analyse et mesures chimiques.
M. JAVILLIER		Chimie biologique.	G. DARMOIS	T	Mathématiques générales.
Henri VILLAT	T	Mécanique des fluides et applications.	CHATTON	T	Biologie maritime.
Ch. JACOB	T	Géologie.	AUBEL		Chimie biologique.
P. PASCAL	T	Chimie générale.	J. BOURCART		Géographie physique et Géologie dynamique.
M. FRÉCHET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.	M ^{me} JOLIOT-CURIE . .		Physique générale et Radioactivité.
E. ESCLANGON . . .	T	Astronomie.	PLANTFOL	T	Botanique.
H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.	CABANNE	T	Recherches physiques.
FOCH	T	Mécanique expérimentale des fluides.	GRASSÉ	T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale.	PRÉVOST		Chimie organique.
De BROGLIE	T	Théories physiques.	BOULIGAND		Mathématiques.
CHRÉTIEN		Optique appliquée.	CHAUDRON		Chimie (P. C. B.).
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	WYART		Minéralogie.
VILLEY		Mécanique physique et expérimentale.	TEISSIER		Zoologie.
COMBES	T	Physiologie végétale.	MANGENOT		Biologie végét. (P. C. B.)
GARNIER	T	Application de l'analyse à la géométrie.	P. AUGER		Physique.
PÉRES	T	Mécanique rationnelle.	MONNIER		Physiologie générale.
HACKSPILL	T	Chimie minérale.	PIVETEAU		Géologie.
TOUSSAINT		Technique Aéronautique.	ROCARD		Physique.
M. CURIE		Physique (P. C. B.).	H. CARTAN		Calcul différentiel.
			SCHAEFFER	T	Physiologie générale.
			LAFFITTE		Chimie (P. C. B.).

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute mon affection.

A MA FEMME

*Ma collaboratrice de tous les instants,
en témoignage de ma profonde tendresse.*

A MADAME RAMART-LUCAS
Professeur à la Faculté des Sciences

Témoignage de ma respectueuse gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur

*Témoignage de vive reconnaissance et de
profonde admiration.*

A MONSIEUR L'INSPECTEUR GÉNÉRAL DESMAROUX

Directeur du Laboratoire Central des Services
chimiques de l'Etat.

*Témoignage de profonde gratitude et de
respectueux attachement.*

Ce travail de Doctorat a été effectué dans le Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur à Paris, sous la direction de Monsieur Ernest FOURNEAU.

Je lui exprime ma profonde gratitude pour les éminents conseils qu'il m'a libéralement donnés.

Je témoigne à Monsieur l'Inspecteur général DESMAROUX ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir initié à la recherche et m'avoir permis d'entreprendre ce travail.

J'adresse mes remerciements très sincères à Monsieur J. TRÉFOUEL, Directeur de l'Institut Pasteur, et à Madame J. TRÉFOUEL qui m'ont toujours encouragé et conseillé de la manière la plus bienveillante.

Monsieur BOVET, à l'expérience de qui j'ai eu si souvent recours a bien voulu se charger des essais physiologiques. Qu'il reçoive, avec ses collaborateurs, le Docteur DUPUY et Monsieur G. MONTEZIN, tous mes remerciements.

Ma reconnaissance va à tous ceux qui m'ont aidé : Mademoiselle BENOIT et Mademoiselle HAMON qui m'ont apporté la plus efficace collaboration ; Madame GUILMART et Mademoiselle G. PETITPAS, Messieurs MATTI, MATHIEU, CHEDIN, BRISSAUD qui m'ont aidé ou conseillé si utilement.

Enfin, je remercie tout particulièrement Monsieur Roger MARÉCHAL dont l'aide constante, l'amitié et le dévouement m'ont été si précieux.

Contribution à l'Étude de la Nitration des Amino-Alcools

INTRODUCTION

Les amino-alcools constituent un des chapitres les plus importants de la chimie organique.

Certains d'entre eux ont été, en effet, identifiés par les chimistes avec le principe actif de produits qui, extraits des plantes ou des animaux possèdent des propriétés physiologiques remarquables.

La choline, premier amino-alcool décrit dans la littérature a été extraite de la bile de porc par STRECKER [1] et isolée de la sinapine [2] et de la lécithine du cerveau [3]. C'est un corps très répandu dans le règne animal et végétal. On en trouve assez abondamment dans certaines graines (soja, lupin) [4] ; on la rencontre dans le sang, l'urine, le sérum, les poumons, le foie, l'intestin, etc... Son action physiologique, comme celle plus importante encore de son ester, l'acétylcholine, concerne le système nerveux parasympathique : vaso dilatation, action sur les mouvements péristaltiques de l'intestin.

L'adrénaline, dont les propriétés physiologiques sont inverses de la choline (action sur le système nerveux sympathique, hypertensive, mydriatique) est aussi un amino-alcool qui fut isolé des glandes surrénales. On montra [4] [5] [6] que l'extrait de ces glandes, injecté dans les vaisseaux d'un animal, augmente la pression artérielle. Des recherches furent aussitôt entreprises pour isoler le principe actif des glandes : elles aboutirent en 1901 à l'obtention par TAKAMINE [7] d'adrénaline cristallisée.

L'éphédrine, dont les propriétés physiologiques sont voisines de l'adrénaline, fut identifiée comme l'un des principes actifs des Ephédra de Chine (Ma-Huang) par NAGAI [8] en 1887 : travail extrêmement difficile qui aboutit à isoler deux corps optiquement actifs, l'éphédrine gauche et la pseudo-éphédrine droite.

Les chimistes ne se sont pas limités à l'isolement pur et simple des principes actifs. Ils ont cherché à préciser leur constitution, en particulier pour les amino-alcools la position respective des fonctions amine et alcool, dans la molécule. Puis, ils tentèrent de réaliser la synthèse des corps qui avaient été isolés des produits naturels.

La cocaïne, la choline, l'adrénaline, l'éphédrine furent ainsi synthétisées : travail considérable et souvent aussi très ardu. L'éphédrine isolée et identifiée en 1887 ne fut obtenue à l'état synthétique qu'en 1920 [9].

En même temps qu'ils cherchaient à établir la constitution et la synthèse des amino-alcools doués de propriétés remarquables, les chimistes essayèrent de préparer des amino-alcools et des dérivés de ceux-ci, qui s'apparentant de plus ou moins près aux produits isolés de la nature en reproduiraient les intéressantes propriétés physiologiques.

On connaît dans cette voie les résultats remarquables obtenus dans le domaine des anesthésiques.

Partant de la cocaïne et de la tropocaïne qui étaient respectivement un dérivé benzoyle d'un ester d'acide amino-alcool et l'ester benzoïque d'un amino-alcool, on synthétisa les eucaines qui possédaient les mêmes fonctions et la même structure (noyau pipéridinique). Puis on simplifia davantage et on découvrit que les esters benzoïques d'amino-alcools beaucoup plus simples étaient doués de propriétés anesthésiques ; ce furent les synthèses de la *stovaine* [10] par FOURNEAU en 1904 et de la *novocaïne* [11] par EINHORN en 1909.

Cet exemple suffit à montrer combien pouvait être fécond pour les chercheurs le champ qui leur était ouvert par l'étude des amino-alcools et de leurs dérivés.

J'ai mentionné que l'estérification de la fonction alcool des amino-alcools avait conduit à des corps possédant des propriétés très remarquables : les esters benzoïques à action anesthésique et la plupart des esters de la choline, tout particulièrement l'acétylcholine.

L'estérification par les acides minéraux a été peu approfondie. J'ai été ainsi amené à étudier l'action de l'acide nitrique sur les amino-alcools, ayant eu plus spécialement l'occasion de m'occuper du problème de la *nitration* alors que j'étais ingénieur au Laboratoire central des Poudres.

Je rappellerai brièvement les recherches qui ont été effectuées jusqu'à présent sur la nitration des amino-alcools.

1^o Série acyclique.

Dans le domaine des explosifs :

a) La Société Nobel a breveté en 1929-1930 la préparation des nitrates d'éthanolamines [12]. L'acide neutralise la fonction basique de l'amine et estérifie la fonction alcool. La mono-éthanolamine donne par exemple par nitration le corps de formule $H_2N - CH_2CH_2ONO_2$, NO_3H .

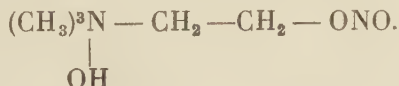
Ladite Société a étendu cette préparation à d'autres amino-alcools de la série grasse contenant une ou plusieurs fonctions alcool [13].

b) En traitant par l'acide nitrique fumant, l'hydrate de tétra-éthylolammonium $HON (C_2H_4OH)^4$ produit de la réaction de l'oxyde d'éthylène sur la triéthanolamine, HERZ [14] a obtenu un explosif de formule $O_3N - N (C_2H_4ONO_2)^4$.

Dans un domaine tout différent :

Plusieurs travaux ont été publiés sur l'ester nitrique de la choline $(CH_3)^3N(OH)CH_2CH_2ONO_2$.

L'origine de ces travaux doit être cherchée dans la découverte de la pseudo-muscarine par SCHMIEDEBERG et HARNACK [15] en 1877. En évaporant à sec dans l'acide nitrique concentré une solution de chloroplatinate de choline, ces auteurs avaient obtenu un produit qu'ils croyaient être un aldéhyde hydraté de la choline, et dont les propriétés physiologiques étaient très voisines de celles de la muscarine naturelle extraite de l'*Amanita muscaria* ou fausse oronge, il possédait toutefois une action curarisante que n'avait pas la muscarine naturelle. A. J. EWINS a montré en 1914 [16] que la base obtenue par SCHMIEDEBERG et HARNACK était l'ester nitreux de la choline

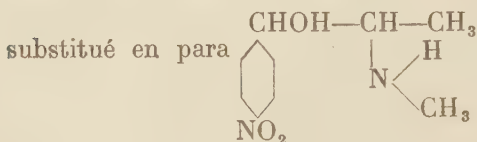


Cette constatation poussa tout naturellement à préparer l'ester nitrique de la choline $(CH_3)^3N(OH)CH_2CH_2ONO_2$ obtenu déjà sous forme de chloroplatinate par SCHMIDT et WAGNER [17] et sous forme de perchlorate [18] par HOFFMANN.

Cet ester nitrique possède une action physiologique très analogue à celle de la muscarine et une action curarisante.

2^o *Série aromatique :*

MERCK [19] a breveté la nitration de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine. Il a obtenu par nitration sulfo-nitrique le dérivé



sans estérifier la fonction alcool.

Peu de détails sont donnés sur ces préparations qui avaient seulement pour but l'obtention par réduction subséquente des dérivés para aminés de l'éphédrine dont on espérait des propriétés physiologiques intéressantes.

Enfin récemment un travail a paru sur la nitration de l'adrénaline [20].

* * *

L'ensemble des travaux effectués sur la nitration des amino-alcools est donc assez peu important.

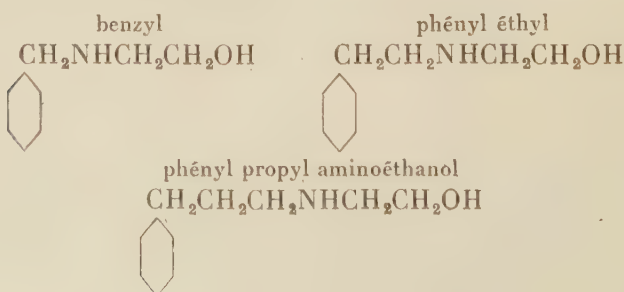
J'ai pensé que cette question méritait d'être étudiée d'une manière plus complète.

Dans la série acyclique, j'ai préparé une série de nitrates d'esters nitriques d'amino-alcools dans lesquels j'ai fait varier :

1^o La nature et le poids moléculaire du radical gras fixé directement à l'azote ;

2^o Le nombre et la nature des fonctions alcool et amine (primaire, secondaire et tertiaire).

Etudiant plus spécialement les amino-alcools dérivés de l'amino-éthanol, j'ai préparé les



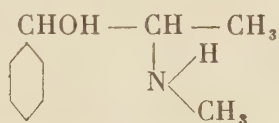
dans lesquels la fonction aminée est séparée du noyau aromatique respectivement par un, deux, trois atomes de carbone.

La nitration de ces corps est particulièrement intéressante. Par cette opération on peut, en effet, introduire l'azote dans la molécule sous trois formes : nitrate, ester nitrique, dérivé nitré dans le noyau aromatique.

J'ai ainsi préparé les esters nitriques des nitrates des mononitro benzyl, phényl-éthyl, phényl-propyl aminoéthanol. J'ai cherché pour ces deux premiers corps si les proportions des isomères méta, para ou ortho étaient, comme l'avaient établi INGOLD et ses collaborateurs pour la benzylamine [21] et la phényl éthylamine [22], fonctions de la position de l'atome d'azote de la chaîne par rapport au noyau aromatique.

J'ai consacré un chapitre spécial à la nitration d'isomères du phényl éthyl aminoéthanol : l'éphédrine, la pseudo-éphédrine, l'iso-éphédrine.

L'éphédrine de formule :

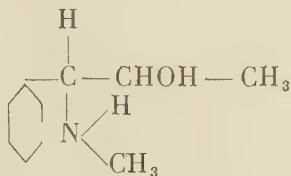


possédant deux carbones assymétriques, existe sous 6 formes stéréoisomères qui sont l'éphédrine droite, l'éphédrine gauche, la pseudo-éphédrine droite, la pseudo-éphédrine gauche et les deux racémiques.

On peut assez facilement transformer l'éphédrine en pseudo-éphédrine soit par simple chauffage avec de l'acide chlorhydrique, soit par acétylation [23].

En effectuant la nitration de ces deux corps et en particulier, en nitrant non seulement le noyau aromatique mais en estérifiant la fonction alcool par l'acide nitrique, on pouvait se demander à quels résultats on aboutirait. Obtiendrait-on deux produits différents, ou bien la nitration produirait-elle la transposition de l'une des formes dans l'autre ?

En ce qui concerne l'isoéphédrine :



il était intéressant d'en effectuer la nitration dans les mêmes conditions que l'éphédrine et de voir si le rapprochement du noyau aromatique de l'azote fixé au carbone de la chaîne, modifierait l'orientation de la position du groupe NO_2 dans le noyau, comme on l'avait observé dans le cas des phényléthyl et benzy! amino-éthano!s.

* * *

Les esters nitriques des nitrates d'amino-alcools que j'ai préparés se décomposent très lentement à la température ordinaire en émettant au contact de l'air des vapeurs nitreuses.

Cette décomposition est accélérée par l'augmentation de température, et lorsque celle-ci est suffisamment élevée le produit se décompose presque instantanément avec émission abondante de vapeurs.

Le point de décomposition est à peu près le même pour tous les esters : il se situe aux environs de 160 à 180° C. Il ne constitue donc pas un caractère propre à chacun des corps, comme le serait un point de fusion.

J'ai cherché un critère plus précis que le point de décomposition pour caractériser ces esters nitriques.

J'ai voulu mesurer, à une température donnée la « stabilité » de chaque ester, c'est-à-dire son aptitude plus ou moins grande à résister à la décomposition.

Je me suis inspiré à cet effet des méthodes employées pour déterminer la stabilité des esters nitriques de la cellulose et notamment la mesure du coefficient d'échange.

J'ai pu ainsi tracer pour chaque composé une courbe traduisant en fonction du temps sa vitesse de décomposition et permettant de les caractériser et de les classer d'une manière simple du point de vue de la stabilité.

* * *

En dehors des travaux effectués sur l'ester nitrique de la choline mentionnés plus haut et qui ont montré son action muscarinique et curarisante, le rôle physiologique des esters nitriques des amino-alcools n'avait pas été étudié.

J'ai pensé qu'il y aurait intérêt à comparer l'action de ces esters nitriques à celle des esters nitriques d'alcools utilisés déjà

en thérapeutique dans l'hypotension, notamment la trinitrine.

Des essais ont été faits sur l'animal et chez l'homme. Ils ont montré que certains dérivés, notamment l'ester nitrique du nitrate d'aminoéthanol, possédaient une action hypotensive durable à très faible dose.

Les résultats de ces essais physiologiques sont relatés dans la dernière partie de cette thèse.

J'ai été ainsi conduit à adopter pour mon travail le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE : *Nitration d'amino-alcools* :

Chapitre 1^{er}. — Nitration d'Alkyl amino-alcools.

Chapitre 2. — Nitration d'Aryl alkyl amino-alcools.

Chapitre 3. — Nitration de l'Ephédrine, de la Pseudo Ephédrine et de l'Iso Ephédrine.

DEUXIÈME PARTIE : *Stabilité des esters nitriques d'amino-alcools*.

TROISIÈME PARTIE : *Etude physiologique des esters nitriques d'amino-alcools*.

CONCLUSIONS.

PREMIÈRE PARTIE

NITRATION D'AMINO-ALCOOLS

CHAPITRE PREMIER

NITRATION D'ALKYL AMINO-ALCOOLS

La méthode générale que j'ai employée est celle qui a été utilisée pour la préparation de l'ester nitrique du nitrate de mono-éthanolamine [12].

On prépare le nitrate de l'amino-alcool par action de l'acide nitrique dilué, concentration et évaporation de l'eau sous vide. Le nitrate de l'amino-alcool est ensuite estérifié par l'acide nitrique de concentration au moins égale à 97 %. J'ai employé de l'acide à 100 % obtenu en distillant sous pression réduite de l'acide nitrique fumant avec deux parties en poids d'acide sulfurique concentré.

L'estérification est effectuée en présence d'un excès d'acide nitrique : le nitrate d'amino-alcool est introduit dans 5 fois environ la quantité théorique d'acide nitrique, agité mécaniquement, la température étant maintenue à -5° . On peut à ce moment distiller sous 11 à 12 mm. (la température extérieure ne dépassant pas 50°) l'excès d'acide nitrique qui est récupéré sous forme d'acide à 94-95 %. On précipite ensuite le mélange réactionnel dans l'éther refroidi à -10° . La précipitation dans l'eau glacée est proscrite en raison de la très grande solubilité du nitrate dans l'eau. En précipitant dans l'éther on obtient une masse cristalline blanche que l'on essore, lave à l'éther et recristallise dans un solvant approprié (alcool éthylique, propylique, butylique ou cétones, acétone, méthyl-éthyl cétone).

Les rendements sont excellents : 90 % pour la plupart des dérivés.

Après avoir préparé les esters nitriques de l'aminoéthanol, diéthanol et triéthanol, déjà signalés dans le brevet Nobel [13], j'ai effectué la nitration d'une série d'amino-alcools de la série grasse.

1^o *Amino-alcools à fonction alcoolique primaire et à fonction amine secondaire.*

Ces corps dérivent de l'aminoéthanol et diéthanol par substitution à un hydrogène de la fonction amine d'un radical gras de poids moléculaire croissant :

- méthyl, éthyl, propyl, butyl, isobutyl, isoamyl, cyclohexyl, aminoéthanol ou diéthanol ;
- diméthyl aminoéthanol.

Les dérivés de l'amino diéthanol n'ont donné par nitration que des huiles. Seuls les dérivés de l'aminoéthanol conduisent à des corps blancs bien cristallisés de formule :



Traités par le carbonate de soude en présence d'éther, ils libèrent la base nitrée :

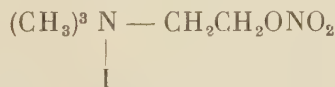


que l'on obtient en évaporant l'éther. Mais cette base n'est pas stable, elle se décompose rapidement en donnant une masse résineuse et des vapeurs nitreuses. Cette instabilité est due vraisemblablement à la proximité des fonctions amine et ester nitrique dans la molécule.

L'ester nitrique du nitrate de diméthyl aminoéthanol



était particulièrement intéressant à préparer car on obtient facilement par cette voie l'iodhydrate de la choline nitrée



que l'on peut transformer en chloraurate ou chloroplatinate.

Ces deux derniers sels avaient déjà été décrits dans la littérature, mais avaient été obtenus d'une manière beaucoup moins

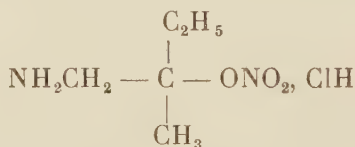
simple par EWINS [16] à partir du chloroplatinate de choline et l'acide nitrique, par SCHMIDT et WAGNER [17] à partir du bromure de triméthyl amino-bromoéthane et du nitrate d'argent.

2° *Amino-alcools à fonction alcool secondaire ou tertiaire.* — On sait qu'il est plus difficile d'estérifier une fonction alcoolique secondaire qu'une fonction alcoolique primaire. Dans le cas d'une fonction alcoolique tertiaire, la difficulté est encore plus grande : on peut obtenir avec l'acide nitrique, au lieu de l'ester, le dérivé nitré.

J'ai pu cependant préparer, en employant le procédé de nitration utilisé pour les alcools primaires, l'ester nitrique d'un amino-alcool à fonction alcool secondaire : l'aminol₁propanol₂ :



et l'ester nitrique d'un amino-alcool à fonction tertiaire : l'aminol₁méthyl₂butanol₂chlorhydrate ester nitrique



3° *Amino-diols (1 fonction primaire-1 fonction secondaire).* — J'ai préparé, enfin, par le même procédé l'aminol₁propanediol₂ nitrate ester nitrique :



PARTIE EXPÉRIMENTALE

Mono éthanolamino-nitrate ester nitrique.



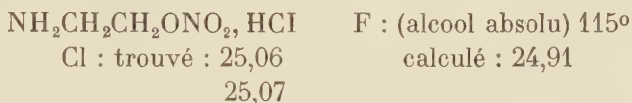
Cristaux blancs nacrés [12] F : (Alcool absolu) 103.

La base libre $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ a été obtenue en agitant le nitrate avec du carbonate de soude en excès en présence d'un peu d'eau et d'éther.

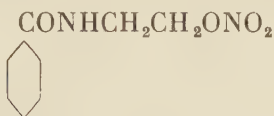
On évapore ensuite l'éther avec précaution sous vide : il reste une huile légèrement jaune, qui placée sous dessiccateur se trouble peu à peu en s'épaississant et donnant une masse résineuse, très soluble dans l'eau.

La base libre n'est donc pas stable.

La solution étherée de la base, traitée par l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther donne des cristaux blancs de *chlorhydrate* :



Benzoylamino éthanol-ester nitrique.



Ce dérivé a été obtenu en faisant réagir molécule à molécule le chlorure de benzoyle et le nitrate de l'amino-éthanol-ester nitrique, en présence de soude suivant la technique de Shotten Baumann.

Le produit cristallise lorsque la presque totalité du chlorure de benzoyle a été ajoutée. On essore, lave à l'eau et fait recristalliser dans l'alcool dilué.

Cristaux blancs F : 71° .

Dosage d'azote trouvé 13,23 ; calculé 13,33
13,28

Diéthanolamine nitrate-ester nitrique.



Le nitrate de diéthanolamine, plaquettes polymorphes F : 71° , donne par nitration subséquente l'ester nitrique.

Cristaux blancs nacrés F (alcool absolu) : 127° (bain de mercure).

Triéthanolamine nitrate-ester nitrique.



Le nitrate de triéthanolamine F (alcool absolu) $70-71^\circ$ (petit tube) donne par nitration subséquente l'ester nitrique.

Cristaux blancs F (méthanol) 74° (bain de mercure) suivi de décomposition.

Ainsi qu'il le signale le brevet anglais de la Nobel, ce sel est immédiatement hydrolysé dans l'eau.

On peut faire ainsi un dosage presque quantitatif en titrant l'acide nitrique immédiatement libéré.

La base précipite sous la forme d'une huile que l'on peut extraire à l'éther. C'est un produit peu stable qui se décompose par chauffage avec l'émission de vapeurs nitreuses.

Méthyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



Le méthyl aminoéthanol, matière première, a été obtenu par action de l'oxyde d'éthylène sur la méthyl amine en solution aqueuse à 30 % d'après KNORR et MATTHES (24).

Oxyde d'éthylène : 1 mol. 44 gr.

Méthyl amine en solution aqueuse à 30 % : 400 cc.

On ajoute lentement par une ampoule à brome l'oxyde d'éthylène refroidi, dans la solution de méthyl amine. On laisse en contact une nuit à 0°. Après trois distillations sous la pression atmosphérique on a obtenu :

$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ P E : 158-159 17 gr.

$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})^2$ P E : 242-244 20 gr.

Le nitrate de méthyl aminoéthanol-ester nitrique se présente sous forme de cristaux blancs.

F (méthyléthylcétone) : 71° (petit tube).

N % trouvé	22,51	calculé	22,95
	22,65		

La nitration du méthyl aminodiéthanol n'a donné qu'un produit huileux.

Ethyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



L'éthyl aminoéthanol, matière première a été obtenu d'après KNORR et SCHMIDT par l'action de l'oxyde d'éthylène (44 gr. = 1 mol.) sur une solution aqueuse d'éthylamine à 23 % (200 cc. = 1 mol.).

On obtient après deux distillations sous pression ordinaire :
éthyl aminoéthanol $C_2H_5NHCH_2CH_2OH$ PE : 166-167 : 22 gr.
éthyl aminodiéthanol $C_2H_5N(CH_2CH_2OH)_2$ PE : 249-250 : 24 gr.

Le nitrate d'éthyl aminoéthanol-ester nitrique se présente sous forme de cristaux blancs.

F (méthyléthylcétone) : 68° (petit tube)
N % trouvé 21,07 calculé 21,30
21,23

La nitration de l'éthyl aminodiéthanol n'a donné qu'une huile.

Propyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



Le propyl aminoéthanol a été obtenu d'après MATTHES [25] par l'action de l'oxyde d'éthylène sur la propyl amine en présence d'un peu d'eau, dans un flacon fermé. Durée du contact : 18 heures à 9°.

On obtient ainsi à côté du propyl aminoéthanol (PE 87-90 sous 15 mm.), le propyl aminodiéthanol (PE 143-145 sous 15 mm.).

Le propyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique se présente sous forme de cristaux blancs hygroscopiques.

F (alcool + éther) : 77° (petit tube).

Butyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



obtenu par nitration du butyl aminoéthanol [25] :

F (alcool + éther) : 104° (petit tube) — hygroscopique.

Isobutyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



L'isobutyl aminoéthanol [25] donne par nitration l'isobutyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique, cristaux prismatiques blancs.

F (alcool absolu) : 190° (bain de mercure — décomposition instantanée).

Isoamyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.

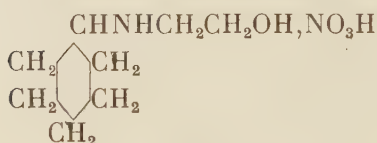


obtenu par nitration de l'isoamyl aminoéthanol [25]. On obtient un produit blanc cristallin très hygroscopique que l'on ne peut faire recristalliser.

F : 97° (petit tube)

N % trouvé 17,09 calculé 17,57
17,13

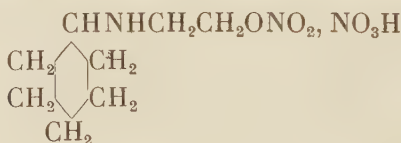
Cyclohexyl aminoéthanol nitrate.



obtenu à partir du cyclohexyl aminoéthanol [26].

Cristaux blancs F (alcool absolu) : 118-120 (bain de mercure).

Cyclohexyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.



obtenu à partir du précédent.

Cristaux blancs feutrés F (alcool butylique) : 135 (bain de mercure).

N % trouvé 16,42 calculé 16,73
16,47

Diméthyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.

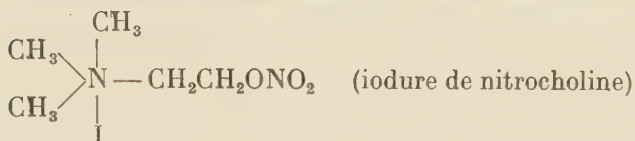


Le diméthyl aminoéthanol préparé à partir de l'oxyde d'éthylène et d'une solution alcoolique de diméthylamine [27] donne par nitration le nitrate ester nitrique.

Prismes F (alcool absolu) : 63° (petit tube).

N % trouvé 21,09 calculé 21,31
21,06

Iodométhylate de diméthylaminoéthanol-ester nitrique.



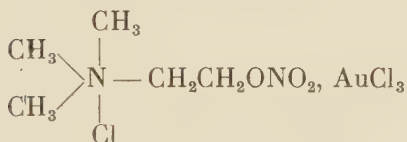
On a préparé ce corps par action de l'éthylate de sodium sur le nitrate de l'ester nitrique de l'aminoéthanol en solution alcoolique. Après filtration du nitrate de soude, on ajoute l'iodure de méthyle en quantité juste suffisante. Après une nuit, il précipite au sein de la solution alcoolique des aiguilles que l'on fait recristalliser dans l'alcool absolu.

F : 168-170

Dosage d'iode (Volhard) :

Trouvé 44,43 calculé 45,97
44,48

Chloroaurate.



On a préparé ce corps très facilement à partir de l'iodométhylate précédent que l'on a traité par le chlorure d'argent, puis par le chlorure d'or. Déjà décrit par SCHMIDT et WAGNER [17].

F : 133°

Oxyéthyl morpholine nitrate-ester nitrique.



L'oxyéthyl morpholine [28] donne par nitration l'oxyéthyl morpholine nitrate-ester nitrique.

Cristaux blancs F (alcool absolu) : 97 (bain de mercure).

N % trouvé 17,55 calculé 17,57
17,44

Amino₁propanol₂ nitrate-ester nitrique.



obtenu par nitration de l' amino₁propanol₂ [29].

Cristaux blancs F (alcool absolu) : 94 (petit tube).

N % trouvé 22,68 calculé 22,95
22,62

Amino₁propanediol₂ nitrate-esters nitriques.

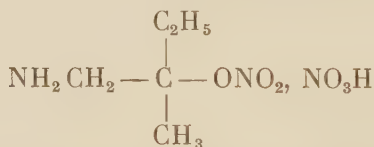


L' amino propanediol, obtenu par l' action du glycide sur l' am-
moriac en excès [30], donne par nitration le nitrate ester ni-
trique.

Cristaux blancs F (alcool butylique) : 90 (bain de mercure).

N % trouvé 22,17 calculé 22,95
22,29

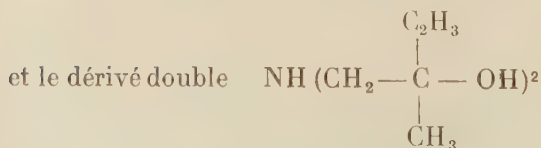
Amino₁méthyl₂butanol₂ nitrate-ester nitrique.



L' amino₁méthyl₂butanol₂ a été obtenu par FOURNEAU [31] en
chauffant en tube scellé à 130-140° pendant 10 heures la chlo-
rhydrique de la stovaine avec NH₃ à 22° B (20 % NH₃).

On obtient ainsi l' amino₁méthyl₂butanol₂

PE : 70-73 sous 15 mm.



PE : 134-135 sous 15 mm.

Amino₁méthyl₂butanol₂ nitrate.

Cristaux blancs F (petit tube) : 45°.

Amino₁méthyl₂butanol₂ nitrate-ester nitrique.

Cristaux blancs très hygroscopiques que je n'ai pu faire recristalliser.

J'ai libéré la base par le carbonate de soude extrait à l'éther et fait le chlorhydrate par addition d'éther saturé d'acide chlorhydrique.

On obtient ainsi des cristaux blancs :

F (alcool + éther) : 115° (bain de mercure).

Dosage : Cl %	trouvé	19,31	calculé : 19,21
		19,35	
N % :	trouvé	15,22	calculé : 15,17
		15,09	

CHAPITRE II

NITRATION DES ARYL - ALKYL AMINO - ALCOOLS

J'ai préparé dans le chapitre précédent un certain nombre de nitrates d'esters nitriques d'amino-alcools dérivés de l'amino-éthanol, dans lequel j'ai substitué un hydrogène de l'amine par des radicaux gras (méthyl, éthyl, propyl...).

J'étudierai dans ce chapitre la nitration des amino-alcools dérivés de l'aminoéthanol par substitution d'un hydrogène de l'amine par les radicaux :

Benzyl	: $C_6H_5CH_2$
Phényl éthyl	: $C_6H_5CH_2CH_2$
Phényl propyl	: $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$

La présence d'un noyau aromatique dans ces amino-alcools permet de fixer par nitration, l'acide nitrique non seulement, sous forme de nitrate et d'ester nitrique mais aussi, sous forme de dérivé nitré dans le noyau.

Il m'a paru intéressant d'étudier si la position ortho, para, méta occupée par le dérivé nitré dans le noyau dépendait du nombre des atomes de carbone de la chaîne latérale séparant la fonction amine du noyau aromatique.

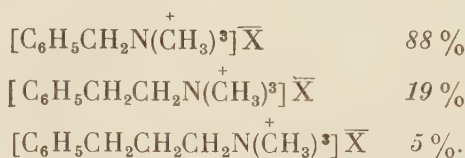
J'ai été guidé dans ces recherches par les travaux de ING et ROBINSON [32] sur la nitration de la benzyamine et de INGOLD et de ses collaborateurs [21] [22] sur la nitration de la benzy-lamine, phényléthylamine, phénylpropylamine.

VÖRLANDER [34] a montré, le premier, qu'un pôle positif, attaché directement au noyau benzénique a essentiellement pour effet de diriger une substitution dans la position méta.

Cet effet diminue et la proportion de dérivé para s'accroît lorsqu'on augmente le nombre d'atomes de carbone placés entre le pôle positif et le noyau benzénique.

Ainsi la nitration des sels ionisés des benzyl, phényléthyl, phé-

nylpropyl ammoniums donnent les proportions suivantes de dérivé méta nitré :

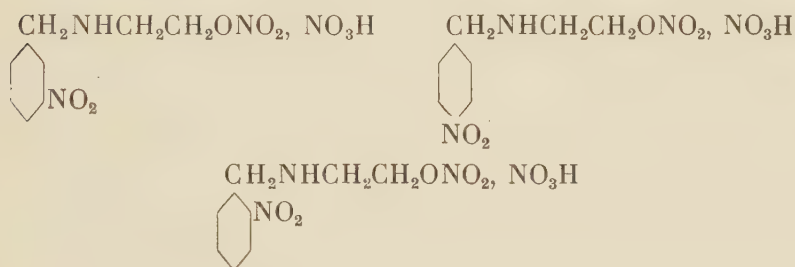


Cet effet se retrouve mais la proportion de méta est plus faible, dans la nitration des nitrates de benzyl [33] phényléthyl [34], phénylpropylamine [35] :

	% méta	% para
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{NO}_3\text{H}$	49	43
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{NO}_3\text{H}$	13	64
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{NO}_3\text{H}$	3	73

J'ai retrouvé ce phénomène en nitrant les benzyl et phényléthyl aminoéthanol.

1° La nitration du benzyl aminoéthanol par l'acide nitrique très concentré (100 %) à — 5° donne vraisemblablement un mélange des trois isomères :



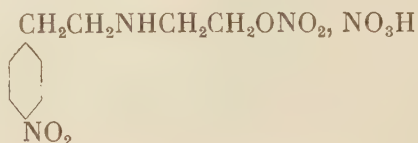
J'ai caractérisé deux de ces trois isomères en les identifiant avec les produits obtenus par la nitration des mononitrobenzylaminoéthanol résultant de la condensation de la monoéthanolamine sur les nitrochlorures de benzyle.

La proportion d'isomères a été obtenue par oxydation des dérivés en acides nitro benzoïques :

J'ai trouvé % de para : 42
 % de méta : 49.

J'ai préparé et nitré de même le benzylaminodiéthanol et les nitro benzylaminodiéthanol.

2° *La nitration du phényl éthyl aminoéthanol* par l'acide nitrique concentré (100 %) à -5° donne un mélange d'isomères mono nitré duquel j'ai isolé le dérivé para :



identifié avec le produit de nitration du para nitro phényl éthyl aminoéthanol, ce dernier obtenu par condensation du para nitro chlorure de phényl éthyle avec la monoéthanolamine.

La proportion dans le mélange d'isomère para, obtenue par oxydation a été trouvée de 65 %.

3° *La nitration du phényl propyl aminoéthanol* dans les mêmes conditions que précédemment (acide à 100 %, température — 5°) se comporte un peu différemment.

J'ai isolé le dérivé para nitré, qui est vraisemblablement des trois isomères mono nitrés, celui qui se forme en plus grande quantité ; mais à côté se forme un dérivé dinitré que j'ai isolé et purifié par plusieurs recristallisations dans l'alcool absolu.

La présence de dérivé dinitré obtenu même à basse température avec l'acide à 100 % confirme l'observation de BRAUN et DEUTSCH [35] sur la nitration du chlorure de phényl propyle. En employant un acide plus concentré que celui correspondant à une densité de 1,5, ces auteurs avaient obtenu une quantité notable de dérivé dinitré.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Nitration des benzylaminoéthanol et benzylaminodiéthanol.

A. — Préparation du benzylaminoéthanol.



On peut le préparer par l'action de l'oxyde d'éthylène sur la benzylamine, il se produit alors en même temps le benzylamino-

diéthanol [36]. Je l'ai préparé par l'action du chlorure de benzyle sur la monoéthanolamine.

Il est nécessaire d'employer un grand excès de monoéthanolamine si l'on veut obtenir de bons rendements en benzylaminoéthanol. Lorsqu'on ne respecte pas cette condition, on forme surtout le dibenzylaminoéthanol $(C_6H_5CH_2)^2NCH_2CH_2OH$.

Par exemple, j'ai employé les proportions suivantes :

A	{ chlorure de benzyle 1 mol.	: 126 gr. 5
	{ alcool absolu	: 80 cc.
B	{ monoéthanolamine 1,1 mol.	: 72 gr.
	{ alcool absolu	: 200 cc.
C	{ lessive de soude à 36° B 1 mol.	: 40 gr. = 100 cc.

On a mélangé A et B puis C, porté 1 heure à l'ébullition de l'alcool, refroidi, essoré le chlorure de sodium formé, concentré l'alcool. Il est resté deux couches. On a alors extrait la couche supérieure par un peu d'éther, séché sur sulfate de soude, concentré l'éther, puis distillé.

On obtient ainsi :

25 gr. seulement de benzylaminoéthanol PE : 162-165 sous 19 mm.

et

73 gr. de dibenzylaminoéthanol PE : 212-215 sous 17 mm.

F : 48 (éther de pétrole).

L'emploi d'un excès de chlorure de benzyle sur la monoéthanolamine a d'ailleurs été breveté pour la préparation du dibenzylaminoéthanol [37].

Au contraire en employant 3 mol. de monoéthanolamine pour 1 mol. de chlorure de benzyle, on a obtenu plus de 80 % de rendement en benzylaminoéthanol :

A chlorure de benzyle $\frac{1}{10}$ mol. : 12,6

B monoéthanolamine $\frac{3}{10}$ mol. : 18,3.

On verse B dans A, la température s'élève très rapidement et monte en 2 minutes à 140°, elle décroît ensuite. Lorsque la réaction est calmée, on porte encore 1 heure et demie au bain-marie.

On acidifie ensuite par HCl, on extrait la solution acide par l'éther, on sèche et on concentre l'éther.

On ne récupère pratiquement pas de chlorure de benzyle n'ayant pas réagi.

La solution acide est ensuite concentrée au bain-marie sous vide, puis alcalinisée par une lessive de soude.

On fait ensuite une extraction chloroformique en présence de carbonate de soude solide. On sèche la solution chloroformique, on concentre au bain-marie.

On obtient une huile jaune qui, par distillation, donne : 12 gr. de produit PE : 154-155 sous 17 mm. soit un rendement de 80 % et 1 gr. seulement de dibenzylaminoéthanol.

Chlorhydrate : cristaux hygroscopiques F (petit tube) : 98-100.

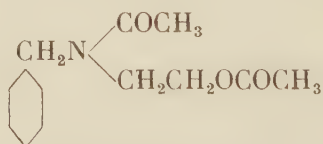
Dérivé acétylé :

Benzylaminoéthanol	9 gr.
Acétate de soude fondu	4,5 gr.
Anhydride acétique	45 cc.

On porte 1 heure au bain d'eau, 1 heure à ébullition. On précipite sur l'eau glacée. On laisse reposer 3 heures puis on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée au carbonate de soude et à l'eau. On sèche et on concentre l'éther, puis on distille.

PE : 210° sous 20 mm.

La détermination de l'indice d'acétyle montre la fixation de deux groupes acétyle correspondant à la formule :



Action de l'acide nitrique sur le benzylaminoéthanol (38).

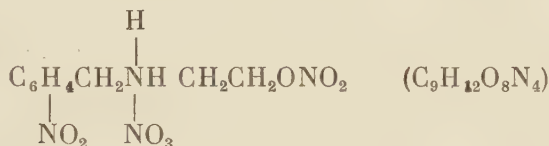
1° *Acide nitrique dilué* :

En faisant agir sur la base l'acide à 36° B dilué en quantité théorique puis en concentrant la solution sous vide, on obtient le nitrate

F (alcool) : 110° rendement 91 %.

2° *Acide nitrique concentré :*

L'acide nitrique pur (100 % NO_3H) en excès transforme le nitrate précédent en nitro benzylaminoéthanol nitrate-ester nitrique :



A Nitrate du benzylaminoéthanol $\frac{2}{10}$ mol.. 42,8 gr.

B Acide nitrique à 100 % $5 \times \frac{4}{10}$ mol. 126 gr.

On verse A dans B par petites portions en maintenant la température entre -5° et 0° et en agitant mécaniquement. On maintient 1/4 d'heure l'agitation après l'introduction de la totalité du nitrate, puis on verse dans l'eau glacée. Un produit blanc précipite que l'on essore et sèche.

F (bain de mercure) 160° (décomposition)

Rendement 90 %

Les eaux-mères acides sont exactement neutralisées par la soude et le carbonate de soude et extraites à l'éther. La solution éthérée, séchée au carbonate de soude est précipitée par l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther. On obtient des cristaux blancs de chlorhydrate (rendement évalué en nitrate : 6 %).

Le rendement total en produit brut de nitration est donc de 96 %.

Identification du produit de nitration obtenu :

Par analogie avec ce qui a été trouvé pour la benzylamine [21] il était vraisemblable de penser que le produit de nitration du benzylaminoéthanol était un mélange des 3 isomères ortho, para, méta nitro benzylaminoéthanol nitrate-ester nitrique :



J'ai donné page 42 et suivantes la préparation de chacun de ces corps dont voici les caractéristiques principales (les points de fusion sont déterminés au bain de mercure) :

- ortho nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique
F : 116°. Solubilité dans l'eau à 20° : 4,7 % ;
- ortho nitro benzyl aminoéthanol chlorhydrate ester nitrique.
F : 150° ;
- para nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique.
F : 180° (fusion suivie de décomposition instantanée).
Solubilité dans l'eau à 20° : 0,85 %.
- para nitro benzyl aminoéthanol chlorhydrate ester nitrique
F : 155° ;
- méta nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique.
F : 205° (fusion suivie de décomposition instantanée).
Solubilité dans l'eau à 20° : 0,27 % ;
- méta nitro benzyl aminoéthanol chlorhydrate ester nitrique.
F : 190° (fusion et décomposition instantanée).

Grâce à ces données, j'ai pu identifier dans la nitration les isomères suivants :

1° *Isomère méta* :

Le produit brut, obtenu après nitration par précipitation dans l'eau (rendement 90 %), a été dissout dans l'eau à l'ébullition et a donné, après deux recristallisations, dans ce solvant de beaux cristaux blancs prismatiques :

F : 205° (fusion et décomposition instantanée).

Analyse : calculé pour $C_9H_{12}O_8N_4$ C : 35,52 H. 3,94 N : 18,4
trouvé. C : 35,82 H. 3,91 N : 17,85.

L'oxydation de ce produit par le permanganate en solution alcaline a donné l'acide méta nitrobenzoïque :

F : 136-138° : mélange avec l'acide méta nitrobenzoïque pur :
pas d'abaissement du point de fusion.

2° *Isomère para* :

Les eaux-mères de recristallisation du méta nitro benzylamino alcool nitrate ester nitrique, concentrées, ont laissé déposer des cristaux de plus en plus riches en isomères para qui, par recristallisation dans l'alcool, ont donné finalement des aiguilles crèmes d'isomères para :

F (mercure) : 180° (décomposition et fusion instantanée).

L'oxydation par le permanganate alcalin a donné l'acide para nitrobenzoïque :

F : 232° : mélange avec l'acide para nitrobenzoïque pur :
pas d'abaissement du point de fusion.

Par ailleurs, en raison de sa solubilité dans l'eau plus grande que celle de l'isomère méta, on devait trouver une plus grande proportion de para nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique dans les eaux-mères aqueuses de précipitation.

On a préparé à partir de ces eaux-mères, par neutralisation, extraction de l'éther, et précipitation par HCl gazeux, un chlorhydrate qui, après deux recristallisations dans l'alcool, a été identifié avec le chlorhydrate de l'ester nitrique du para nitro benzyl aminoéthanol :

F : 152-153° : mélange avec le chlorhydrate pur du para nitro benzyl aminoéthanol ester nitrique : F : 153°.

Détermination de la proportion d'isomères para et méta.

J'ai transformé le produit brut de nitration en acides nitrobenzoïques par oxydation au moyen d'acide nitrique dilué ($d = 1,16$).

2 gr. de produits sont traités par 50 cc. (gros excès) d'acide nitrique dilué (25 cc. d'acide à 36° B et 25 cc. d'eau). Après 12 heures d'ébullition, il se dépose par refroidissement des cristaux d'acide nitrobenzoïque que l'on sépare. Le filtrat est extrait à l'éther. L'extraction étherée est lavée à l'eau carbonatée. Les eaux alcalines sont ensuite acidifiées par l'acide chlorhydrique puis on extrait les eaux acides à l'éther, trois fois. L'éther séché et évaporé laisse comme résidu une nouvelle portion de produit d'oxydation.

La séparation des acides para et méta nitrobenzoïques a été effectuée suivant la technique donnée par BAKER et INGOLD [40] en utilisant :

— les différences de solubilité des acides ortho, méta et para nitrobenzoïques dans le chloroforme ;

— les différences de solubilité des sels de baryum des acides ortho, méta et para nitrobenzoïques dans l'eau.

Le mélange des acides nitrobenzoïques provenant de l'oxydation de 2 gr. de produit est trituré à 20° avec 15 gr. de chloroforme.

La partie insoluble après trituration est constituée par de l'acide para nitrobenzoïque pratiquement pur.

L'extrait chloroformique est évaporé dans le vide et le résidu, dissous dans 150 cc. d'eau est neutralisé exactement par une solution décimale de baryte en présence de phénolphtaléine comme indicateur.

La solution des sels de baryum obtenue est concentrée jusqu'à faible volume (5 cc.) de sorte que le sel de baryum de l'acide méta nitrobenzoïque précipite et que le sel de baryum de l'acide ortho reste en solution.

Le précipité de sel de baryum de l'acide méta est filtré, lavé à l'alcool et l'éther, puis transformé en acide méta nitrobenzoïque par action d'acide chlorhydrique dilué.

La solution chlorhydrique est extraite à l'éther. On sèche et on concentre l'éther qui abandonne l'acide méta nitrobenzoïque cherché.

En utilisant cette méthode, j'ai d'abord préparé un mélange synthétique 50/50 de méta et para nitro benzylaminoéthanol nitrates esters nitriques purs.

2 gr. ont donné, par oxydation, avec un rendement de 70 % des quantités égales (0 gr. 55) d'acide méta et para nitrobenzoïque.

Cette expérience prouve que l'oxydation n'est pas sélective et qu'elle permet de retrouver les proportions d'isomères existant dans le mélange initial.

Appliquant alors la méthode à 2 gr. de produit brut de nitration, j'ai obtenu, par oxydation, avec des rendements de 70 à 75 % un mélange d'acides nitrobenzoïques à partir duquel j'ai isolé :

42 % d'isomère para ;
49 % d'isomère méta.

Nitration du dibenzylaminoéthanol.

Nous avons vu que la condensation de la monoéthanolamine avec le chlorure de benzyle donnait sous certaines conditions en majorité du dibenzylaminoéthanol.

Nitrate du dibenzylaminoéthanol.

Dibenzylaminoéthanol (F : 48) 1 mol.....	12 gr.
Acide nitrique à 36° B	6,3 gr.
Alcool absolu	25 cc.

On dissout le produit dans l'alcool à 0° et on ajoute par petites portions, en refroidissant, l'acide nitrique. A la fin de l'addition, tout se prend en masse et on peut essorer un produit blanc :

F : 125°.

Ester nitrique du di (nitro 3) benzylaminoéthanol (nitrate) :

Dibenzylaminoéthanol $\frac{1}{10}$ mol. 24,1 gr.

Acide nitrique à 100 % 4 mol. 252 gr.

On ajoute par petites portions et en agitant à —10° —15° le produit dans l'acide nitrique. Après coulage du produit (1 h. 1/2), on maintient l'agitation 3 heures en laissant remonter la température, puis on verse dans l'eau glacée. On obtient un produit pâteux qui est repris par l'acétone et recristallisé dans l'alcool :

F : 145°.

Dosage d'azote calculé pour $C_{16}H_{17}O_5N_5$: 15,9

trouvé..... 15,57

15,84.

La position de NO_2 dans les noyaux est déterminée par oxydation par le permanganate. On a isolé l'acide métanitrobenzoïque. Le produit obtenu après recristallisation est donc constitué par du dérivé méta nitré.

B. — *Préparation du benzylaminodiéthanol.*

On a opéré d'une manière analogue à celle employée pour la préparation du benzylaminoéthanol, en faisant réagir une molécule de chlorure de benzyle sur 3 molécules de diéthanolamine :

A. Chlorure de benzyle $\frac{1}{10}$ mol..... 12,6

B. Diéthanolamine $\frac{3}{10}$ mol..... 31,5

On a versé B dans A. L'élévation de température est faible : 30° au bout de 15 minutes. On a porté 1 heure au bain-marie, puis on a fait le traitement acide et alcalin habituel. La solution alcaline a été extraite à l'éther.

On obtient ainsi :

14,5 gr. de produit PE : 195-197 sous 12 mm.

Rendement	74 %
n_D^{22}	1,538
D_{22}^4	1,537

Nitration du benzylaminodiéthanol.

La préparation du nitrate par la méthode habituelle au moyen d'acide nitrique à 36° B ne m'a pas donné de produit cristallin mais une huile se décomposant lentement avec émission de vapeurs nitreuses.

J'ai préparé directement le nitro benzylaminodiéthanol ester nitrique-nitrate par action de l'acide nitrique concentré sur le benzylaminodiéthanol :

Benzylaminodiéthanol $\frac{1}{20}$ mol..... 10 gr.

NO_3H à 100 5 $\times \frac{2}{10}$ mol..... 63 gr.

soit 5 fois la quantité théorique nécessaire pour estérifier les 2 fonctions alcool, nitrer dans le noyau et faire le nitrate.

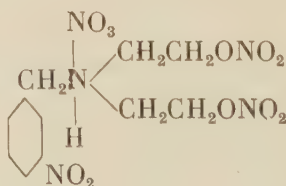
On effectue la nitration entre -10° et -15° . On laisse après introduction finale du benzylaminoéthanol remonter la température jusqu'à 0° , puis on verse sur l'eau glacée. On obtient une masse pâteuse. On décante l'eau, on lave rapidement à l'eau, car le produit s'hydrolyse facilement, puis on reprend par de l'alcool la masse pâteuse cristalline.

F (alcool à 95°) (bain de mercure) : 113-115 (décomposition)
(petit tube) : 104° (décomposition et
émission de vapeurs).

Taux d'azote :

Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_{11}\text{N}_5$ (PM : 393) 17,81
Trouvé 17,91

L'oxydation par le permanganate alcalin a conduit à l'acide méta nitrobenzoïque. Le corps a donc pour formule :



**C. — Préparation des différents
nitro benzylaminoéthanol.**

Je donne ci-après la préparation des nitro benzylaminoéthanol qui m'ont servi à identifier le produit de nitration directe du benzylaminoéthanol.

J'ai préparé à cet effet les ortho, méta, para nitrochlorure de benzyle et les ai condensés avec un excès de monoéthanolamine.

1° Méta-nitrochlorure de benzyle.

On fait réagir le pentachlorure de phosphore sur l'alcool méta nitrobenzylique obtenu à partir de la réaction de CANNIZZARRO sur la méta nitrobenzaldéhyde (41). La réaction est assez vive, aussi ai-je dissous l'alcool méta nitrobenzylique dans le chloroforme suivant la technique employée par GABRIEL et JANSEN pour l'ortho nitrochlorure de benzyle [42] :

A.	{	Alcool méta nitrobenzylique	$\frac{1}{10}$ mol....	15,3 gr.
		Choroforme anhydre	10 parties.	153 gr.
B.	{	PCl ₅	$\frac{1}{10}$ mol ...	20,8 gr.

On verse B dans A par petites fractions. Après introduction de la totalité de PCl₅, on additionne d'eau, on décante la solution chloroformique que l'on sèche et concentre au bain-marie. On obtient ainsi un liquide marron, cristallisant en partie. Le produit a été mis sous vide, puis on a ajouté un peu d'alcool à 90° et précipité par l'eau. Les cristaux obtenus recristallisés dans l'alcool à 90° ont un point de fusion de 46-47°.

2° Ortho nitrochlorure de benzyle.

On a employé la même méthode que pour l'isomère méta : chloruration par PCl₅ de l'alcool ortho nitrobenzylique dissous dans le chloroforme. Il y a lieu de signaler que la réaction est plus violente qu'avec l'isomère méta.

Après évaporation de la solution chloroformique, il reste des cristaux qui se colorent rapidement en brun. On les recristallise dans l'alcool à 75 %. F : 49°.

3° *Para nitrochlorure de benzyle.*

On l'a obtenu par nitration du chlorure de benzyle par l'acide nitrique fumant ($d = 1,5$) [43].

Chlorure de benzyle	120 gr.
Acide nitrique à 48° B	300 gr.

On effectue la nitration vers — 10 en refroidissant par le mélange de glace et sel. La durée du coulage a été de 4 h. 45, car la réaction est très exothermique. Après introduction de la totalité du chlorure de benzyle dans l'acide nitrique, on précipite dans l'eau glacée. On obtient une huile jaune clair que l'on décante et que l'on refroidit. Il se dépose des cristaux de para nitrochlorure de benzyle :

F (après recristallisation dans l'alcool) : 71-72° (70 gr.).

L'huile restante est un mélange de dérivés ortho et para.

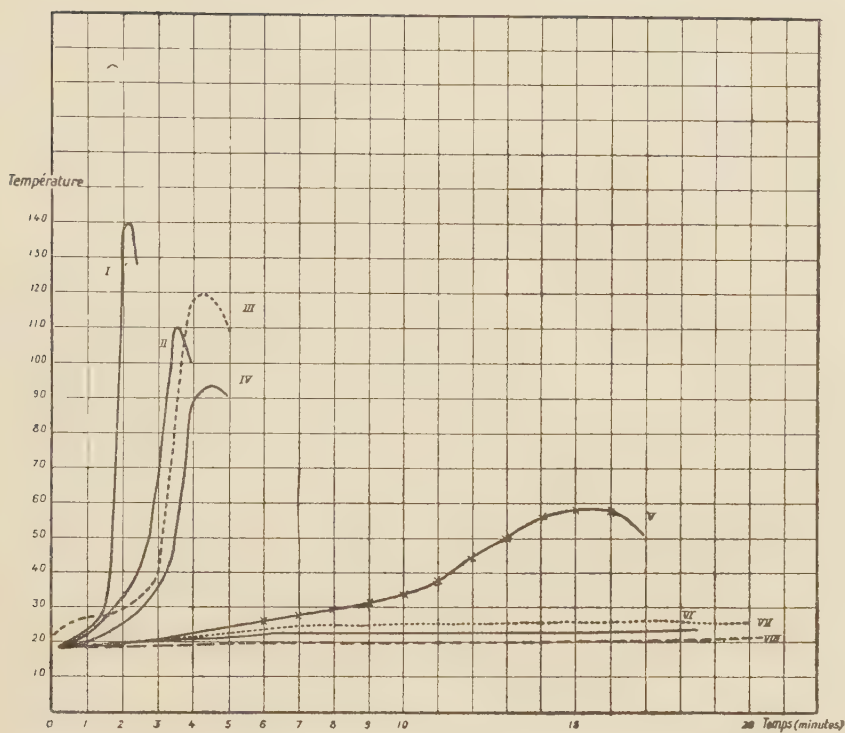
Condensation de la monoéthanolamine avec les dérivés mononitrés du chlorure de benzyle.

La méthode générale employée a consisté à mélanger le dérivé nitré du chlorure de benzyle avec la monoéthanolamine, sans solvant, dans les proportions d'une molécule de dérivé nitré pour trois molécules d'amine.

a) *Ortho nitro benzylaminoéthanol.*

On verse la monoéthanolamine ($\frac{3}{10}$ mol. = 18,3) dans l'orthonitrochlorure de benzyle ($\frac{1}{10}$ mol. = 17,1). Par trituration on obtient une pâte qui devient plus fluide au fur et à mesure de l'élévation de température. Après 3 minutes, la température qui était initialement de 19° est montée à 70°, le mélange est alors un liquide homogène. Il y a rapide élévation de température jusqu'à 112° puis la température baisse.

La courbe température/temps est tracée sur un graphique sur lequel s'inscrivent les courbes correspondantes pour la condensation de la mono et diéthanolamine avec le chlorure de benzyle et les dérivés para et méta nitrés du chlorure de benzyle.



Condensation de la mono et diéthanolamine avec le chlorure de benzyle et les nitro-chlorure de benzyle :

- Courbe I : Chlorure de benzyle et monoéthanolamine.
 Courbe II : Ortho nitro chlorure de benzyle et monoéthanolamine.
 Courbe III : Para nitro — — —
 Courbe IV : Meta nitro — — —
 Courbe V : Chlorure de benzyle et diéthanolamine.
 Courbe VI : Ortho nitro chlorure de benzyle et diéthanolamine.
 Courbe VII : Meta nitro — — —
 Courbe VIII : Para nitro — — —

Le produit de la réaction est extrait plusieurs fois à l'éther on sèche sur SO_4Na_2 et on concentre au bain-marie. On obtient l'ortho nitro benzylaminoéthanol sous la forme d'une huile jaune :

Rendement : 17 gr. (86,7 % de la théorie).

Chlorhydrate : F (recristallisation dans alcool + noir animal) : 162.

Dosage de Cl (VOLHARD) :

trouvé : 15,1 calculé pour : $C_9H_{13}O_3N_2Cl$: 15,2
15,0

A partir de ce chlorhydrate on a libéré la base par la soude. Par refroidissement, le liquide obtenu cristallise :

F (recristallisé dans l'éther) : 45°-46°.

b) *Para nitro benzylaminoéthanol.*

Mêmes conditions opératoires que pour le dérivé ortho. La masse d'abord pâteuse se liquéfie avec l'élévation de température pour devenir un liquide orange foncé. La courbe représentant l'élévation de température en fonction du temps est sensiblement parallèle à celle du dérivé ortho, mais la température maximum atteinte (120°) est plus élevée.

On alcalinise et on extrait à l'éther, puis on sèche sur SO_4Na_2 et on évapore l'éther. On obtient des cristaux qui, après recristallisation dans le benzène ont un point de fusion de 82° :

Rendement : 17 gr., soit 86,7 %.

Chlorhydrate : cristaux F : 141 par recristallisation dans l'alcool absolu et purification au noir animal.

Cl Dosage (VOLHARD) :

trouvé ; 15,0 (théorie : 15,2)
15,2.

c) *Méta nitro benzylaminoéthanol.*

Mêmes conditions opératoires que pour les précédents. La masse pâteuse se liquéfie et devient jaune citron. La courbe d'élévation de température est parallèle à celle des dérivés ortho et para ; température maximum : 95°.

Par refroidissement et grattage, la masse pâteuse laisse déposer des cristaux qui sont ajoutés au produit d'extraction par le chloroforme de l'huile restante.

On fait recristalliser dans le benzène à chaud :

F : 76°.

Rendement : 16,9 gr. soit 86 2 %.

Dérivés acétylés des nitro benzylaminoéthanol.

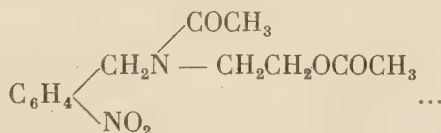
L'acétylation a été faite au moyen de l'anhydride acétique en présence d'acétate de soude fondu, broyé :

Nitro benzylaminoéthanol (PM : 196)	3 gr.
Acétate de soude pur fondu	1,5 gr.
Anhydride acétique	15 cc.

On chauffe 2 heures à l'ébullition, puis on verse sur de l'eau glacée. On extrait à l'éther, on lave à l'eau carbonatée la solution étherée et on chasse l'éther par évaporation, après séchage sur sulfate de soude.

Dérivé acétylé de l'ortho nitro benzylaminoéthanol.

L'indice d'acétyle (saponification par un excès de potasse alcoolique) mesuré, indique la fixation de deux groupes acétyle



Dérivé acétylé du para nitro benzylaminoéthanol.

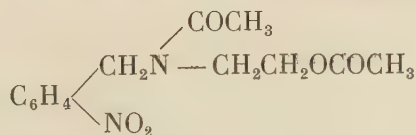
On obtient une huile jaune foncé qui, mise sous dessiccateur sulfurique, ne cristallise pas.

La forte coloration obtenue au cours de la saponification n'a pas permis de faire le dosage.

Dérivé acétylé du méta nitro benzylaminoéthanol.

L'huile jaune clair obtenue, cristallise par grattage. Par recristallisation dans l'eau, on obtient un produit de point de fusion : 54-55.

L'indice d'acétyle montre qu'il s'agit du dérivé diacétylé :



D. — Préparation des nitro benzylamino-diéthanol.

La méthode est la même que celle employée pour la préparation des nitro benzylaminoéthanol : condensation d'une molécule de nitrochlorure de benzyle (ortho, para, méta) avec 3 molécules de diéthanolamine.

1° Ortho nitro benzylamino-diéthanol.

Ortho nitrochlorure de benzyle.....	$\frac{1}{10}$ mol. : 17,1
Diéthanolamine	$\frac{3}{10}$ mol. : 31,5

La réaction est beaucoup moins exothermique avec la diéthanolamine qu'avec la monoéthanolamine (voir courbes). On porte 3 heures au bain-marie. Après refroidissement, on ajoute un peu d'eau. Une huile décante. On l'extrait à l'éther, on sèche et par évaporation de l'éther on obtient une huile cristallisant par grattage.

Recristallisation dans eau ou benzène chaud : F : 61°.

Dosage azote : trouvé 11,70. Calculé pour $C_{11}H_{17}O_4N_2Cl$: 11,70.

Chlorhydrate plaquettes (alcool à 95). F : 192 (petit tube).

2° Para nitro benzylamino-diéthanol.

Même méthode opératoire que pour le dérivé ortho. Après 3 h. de chauffage au bain-marie et refroidissement, on obtient un produit pâteux, qui, après addition d'eau, est filtré sur büchner. On obtient un produit brun F : 72-73 qui est la base cherchée impure.

Chlorhydrate F (alcool absolu) : 123-124°.

Cl Dosage (VOLHARD) trouvé : 13,03. Calculé pour $C_{11}H_{17}O_4N_2Cl$	
12,93	12,83

Le chlorhydrate, dissous dans l'eau, est traité par la lessive de soude qui libère la base.

Produit blanc recristallisé dans le benzène : F. 76°.

3° Méta nitro benzylamino-diéthanol.

Même traitement que pour le dérivé para. Chauffage au bain-marie 3 heures, refroidissement, reprise de l'huile par un peu :

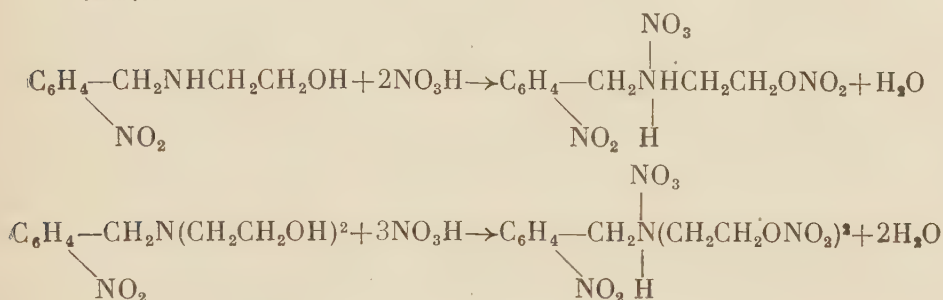
d'eau. Il précipite un produit qui recristallisé dans le benzène présente un point de fusion de 70°.

Chlorhydrate F (alcool à 95) (petit tube) : 158°.

E. — Action de l'acide nitrique sur les nitro benzylaminoéthanols.

Par action de la quantité théorique d'acide nitrique à 36° B à froid, on obtient le nitrate de la base.

Par action d'acide nitrique fumant (concentration au moins égale à 95 %) employé en excès (5 fois la théorie), on obtient le nitrate de l'ester nitrique du nitro benzylamino-éthanol ou diéthanol :



Nitrates des nitro benzylaminoéthanols.

a) Dérivé ortho.

Le dérivé ortho est dissous dans la quantité nécessaire d'acide nitrique à 36° B. On concentre ensuite au bain-marie sous vide pour chasser l'eau. On obtient une huile jaune rougeâtre cristallisant par refroidissement.

La solution alcoolique est filtrée sur noir animal.

Recristallisation (alcool absolu). F : 140°.

Aiguilles jaune citron.

b) Dérivé para.

Même mode opératoire que pour le dérivé ortho. On obtient, après concentration au bain-marie, sous vide, une huile jaune orangé cristallisant par addition d'éther anhydre. On purifie par filtration de la solution alcoolique sur le noir animal.

F (alcool absolu) : 130°.

Aiguilles jaune clair.

c) *Dérivé méta.*

Même mode opératoire.

Cristaux (alcool) F : 145-146°.

Paillettes argentées.

Esters nitriques des nitrates des nitro benzylaminoéthanol.

a) *Dérivé ortho nitré.*

A Ortho nitro-benzylaminoéthanol $\frac{1}{100}$ mol.... 2,6

B Acide nitrique à 100 % $\frac{5}{100}$ mol..... 3,15

On verse A dans B par petites fractions en agitant mécaniquement et en maintenant la température entre —10 et —5°.

On verse le produit de la réaction sur un peu de glace broyée.

Un produit blanc précipite :

F (alcool absolu) : 116° (prismes).

Dosage :

trouvé : 13,80 calculé pour : $C_9H_{12}O_8N_4$: 13,86
13,74

b) *Dérivé para nitré.*

Mêmes conditions opératoires de nitration. En précipitant sur la glace on obtient un produit blanc qui recrystallise dans l'eau ou l'alcool :

Aiguilles fines.

F (bain de mercure) : 180° (fusion et décomposition).

c) *Dérivé méta nitré.*

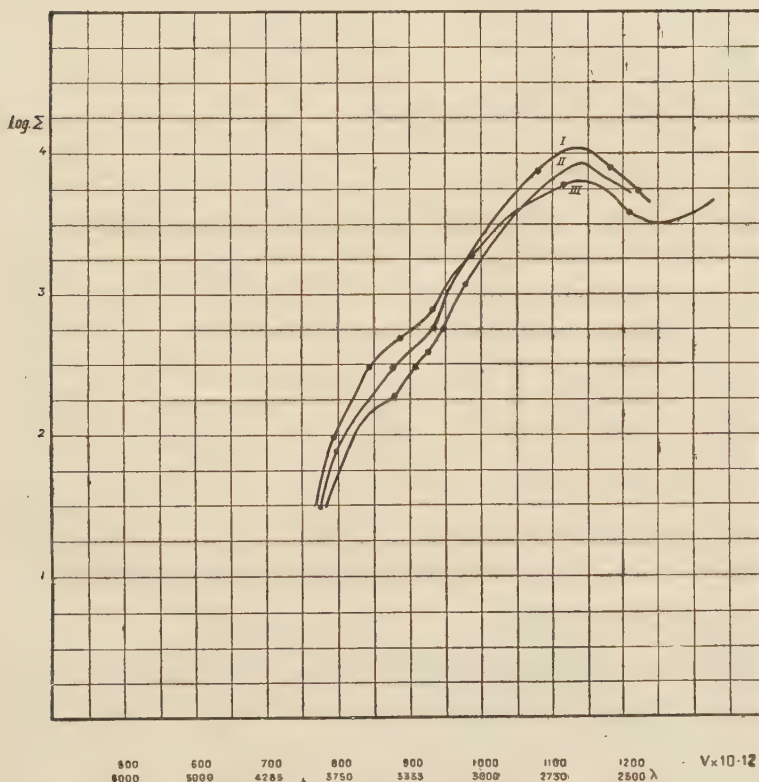
Produit blanc soluble dans l'eau et dans l'alcool à chaud et qui recrystallise dans l'eau ou l'alcool.

Prismes.

F (bain de mercure) : 205° (fusion et décomposition).

Absorption dans l'ultra-violet des nitro benzylaminoéthanol nitrates-esters nitriques.

On a déterminé pour les trois isomères ortho para méta, l'absorption dans l'ultra-violet. Les courbes qui représentent en fonction de la fréquence le logarithme de l'absorption définie par $I = I_0 10^{-\Sigma}$ [44], sont très voisines : la position de NO_2 dans le noyau n'a qu'une faible influence sur l'absorption.



Absorption dans l'ultra-violet des nitro-benzyl aminoéthanol nitrates-esters nitriques.

- Courbe I : para nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique.
 Courbe II : méta nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique.
 Courbe III : ortho nitro benzyl aminoéthanol nitrate ester nitrique.

Nitrates des nitro benzylamino-diéthanols.

L'action de l'acide nitrique à 36° B sur les dérivés para et méta n'a pas permis d'isoler de produit cristallin après dissolution dans l'acide. L'évaporation de l'eau sous vide sulfurique a laissé une huile se décomposant rapidement avec émission de vapeurs nitreuses.

Par contre, pour le dérivé ortho on a obtenu, après dissolution dans l'acide, recristallisation presque immédiate :

F (alcool) (petit tube) : 156-157°.

Dosage d'azote : trouvé : 11,70. Calculé pour $C_{11}H_{17}O_7N_3$ 11,66.

Esters nitriques des nitrates des nitro benzylamino-diéthanols.

a) *Dérivé ortho.*

Après nitration avec l'acide concentré on obtient en précipitant sur la glace une masse pâteuse jaune crème qui cristallise :

Recristallisation.

(Alcool méthylique) F (petit tube) : 70°.

Dosage (azote) :

trouvé : 17,71 calculé pour $C_{11}H_{15}O_{11}N_5$: 17,81
17,67.

b) *Dérivé para.*

En précipitant sur la glace le produit de la nitration, on a obtenu un produit pâteux qui n'a pu être purifié et cristallisé.

c) *Dérivé méta.*

Le produit de la nitration, précipité sur l'eau glacée, a donné un produit blanc qui, après lavage, a pu être recristallisé dans l'alcool à 95° :

F (petit tube) : 104° (décomposition avec émission de gaz).

Dosage (azote) :

trouvé : 17,66 calculé : 17 81
17,61.

Ce produit est identique à celui isolé dans la nitration directe du benzylamino-diéthanol.

II. — Nitration du phényléthylaminoéthanol et phényléthylaminodiéthanol.

A. — Préparation du phényléthyl aminoéthanol.



On a préparé ce corps par action de la phényl éthylamine sur la chlorhydrine de glycol [45]. Je l'ai obtenu en condensant le chlorure de β phényléthyle, dont la préparation est indiquée plus loin, avec la monoéthanolamine, dans les conditions analogues à celles employées pour la condensation du chlorure de benzyle sur la mono-éthanolamine en employant un excès de cette base :

A Chlorure de β phényléthyle $\frac{1}{10}$ mol. ... 13 gr.

B Monoéthanolamine $\frac{3}{10}$ mol. 18,3 gr.

On verse d'un seul coup B dans A. Contrairement à ce qui se passait avec le chlorure de benzyle, il n'y a pas élévation de température. On agite et pour faciliter la miscibilité, on ajoute un peu d'alcool (15 cc.) puis on porte à l'ébullition, au reflux, pendant 8 heures.

On évapore l'alcool sous vide, puis on acidifie la solution par HCl à 10 %. On extrait la solution acide à l'éther. L'extrait éthéré, séché et concentré, laisse un résidu très faible de chlorure de β phényléthyle : 0 gr. 3.

La solution acide est concentrée sous vide puis alcalinisée par la soude à 36° B jusqu'à neutralité au papier de tournesol. On extrait la solution obtenue par du chloroforme en présence de carbonate de soude.

La solution chloroformique est séchée sur SO_4Na_2 , puis évaporée. On distille le résidu.

Après une faible quantité de produit de tête, le phényléthyl aminoéthanol distille PE : 168-170 sous 22 mm.

Il reste un très faible résidu, la réaction de condensation d'une molécule de monoéthanolamine avec 2 molécules de chlorure de β phényléthyle étant pratiquement inexistante.

Rendement en produit pur : 70 %

n_D^{20} : 1.535

d_{18} : 1.038.

Chlorhydrate : cristaux hygroscopiques F : 118°.

Dosage : Cl % trouvé : 17,7. Calculé pour $C_{10}H_{16}ONCl$: 17,6.

Acétylation.

Phényléthyl aminoéthanol 15 gr.

Acétate de soude fondu 7,5 gr.

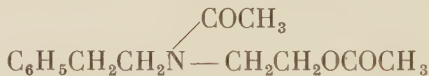
Anhydride acétique 75 cc.

On porte 2 heures à l'ébullition en agitant, puis on verse dans l'eau glacée. On extrait à l'éther, on sèche la solution étherée, on concentre l'éther et on distille sous vide :

PE_{18} : 215-216°

$PE_{2,5}$: 146-147°.

La mesure de l'indice de saponification par la potasse alcoolique indique la fixation de deux groupes acétyl. Le corps a pour formule :



Nitration.

L'action de l'acide nitrique à 36° B en vue de l'obtention du nitrate n'a pas permis d'isoler de corps cristallisé.

Action de l'acide nitrique concentré.

A Phényléthyl aminoéthanol : $\frac{1}{10}$ mol... 16,5

B Acide nitrique à 100 % : 1,1 mol... 69,3

On verse A dans B par petites fractions, la température étant maintenue à -10°. On précipite dans l'eau glacée un produit blanc cristallisé :

F (bain de mercure) : 127°.

Rendement (évalué en mononitro phénylathylamino éthanol, nitrate-ester nitrique) : 88 %.

Les eaux-mères acide de précipitation sont neutralisées et extraites à l'éther. La solution étherée, séchée, est traitée par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther, le chlorhydrate de la base précipite :

F : 131°.

Rendement (évalué en nitrate ester nitrique mononitré dans le noyau) : 6 %.

Rendement total de la nitration : 94 %.

Par analogie avec ce qui a été obtenu pour la phényléthylamine [22], la nitration du phényléthyl aminoéthanol doit donner un mélange des 3 isomères mononitrés dans le noyau.

Après cristallisation dans l'alcool à 90° et l'alcool absolu, j'ai isolé du produit brut de nitration, un corps que j'ai identifié avec le para nitro phényléthyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique dont je donne plus loin la préparation à partir du para nitro phényléthyl aminoéthanol :

Caractéristiques : F (alcool absolu) : 135°.

Azote N % trouvé : 17,7.

17,74

calculé pour $C_{10}H_{14}O_3N_4$: 17,61.

Proportion d'isomère para dans le produit brut de nitration :

Cette proportion a été déterminée en oxydant exactement dans les mêmes conditions le produit brut et le para nitro-phényléthyl aminoéthanol-nitrate-ester nitrique pur obtenu plus loin et en faisant le rapport des poids d'acide paranitrobenzoïque obtenus.

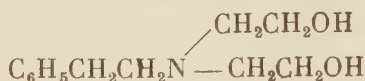
L'oxydation a été faite au moyen du permanganate de potassium en solution alcaline : suivant la technique de HOLLEMAN [39] et GOSS-HANHART et WILSON [22].

1 gr. de produit à oxyder sont dissous dans 100 cc. d'eau additionnés de 3 cc. de soude à 10 %. On porte à ébullition pendant 8 heures en ajoutant petit à petit par fraction de 15 cc., 150 cc. d'une solution aqueuse de permanganate de potassium à 3 %.

On attendait entre chaque addition de 15 cc. de solution de permanganate que la coloration pourpre ait disparu.

On a ainsi trouvé 65 % d'isomère para pur dans le produit brut de nitration.

B. — *Nitration du phényléthyl aminodiéthanol.*



On condense le chlorure de β phényléthyle avec la diéthanoline :

A Chlorure de β phényléthyle $\frac{2}{10}$ mol. 28 gr.

B Diéthanoline $\frac{3 \times 2}{10}$ mol. ... 63 gr.

On mélange A et B. Il n'y a pas d'élévation sensible de température. La condensation est beaucoup moins exothermique que celle du chlorure de benzyle avec la diéthanoline.

On chauffe au bain-marie et afin d'assurer une meilleure miscibilité, on ajoute 25 cc. d'alcool absolu, puis on porte à l'ébullition au reflux pendant 8 heures.

On opère ensuite comme d'habitude : concentration de l'alcool, acidification, extraction de la solution acide par l'éther.

La solution acide, après extraction à l'éther, est concentrée sous vide au bain-marie, puis neutralisée à la soude.

On extrait ensuite au chloroforme, on sèche la solution chloroformique sur le sulfate de soude puis, après évaporation du chloroforme, on distille. La partie de cœur passe sous 15 mm. à 225° : 26 gr. soit un rendement de 62 %.

$$n_{28}^D : 1,532$$

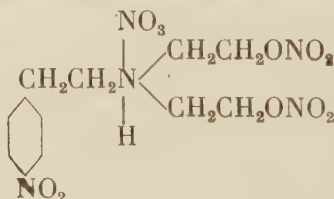
$$d_{18} : 1,077.$$

Chlorhydrate : cristaux hygroscopiques.

Nitration.

L'action de l'acide nitrique à 36° B en vue d'obtenir le nitrate n'a pas permis d'isoler de corps cristallisé.

On a cherché à préparer par action de l'acide nitrique à 100 %, le para nitro phényléthyl diéthanol nitrate-ester nitrique :



On a employé 6 fois la quantité théorique et on a nitré entre —15 et —10°. Par précipitation dans l'eau glacée, on a obtenu une huile qui, lavée à l'eau carbonatée et dissoute dans l'acétone, n'a pas cristallisé après départ du solvant. Il est vraisemblable que l'huile obtenue est la base elle-même, le nitrate ayant été hydrolysé immédiatement lorsqu'on a précipité dans l'eau.

C. — *Préparation des nitro phényléthyl aminoéthanols.*

La nitration directe des phényléthyl aminoéthanols fixe principalement dans le noyau benzénique le groupe NO₂ en position para.

On peut confirmer ce résultat en préparant synthétiquement le para nitro phényléthyl aminoéthanol que l'on nitrera ensuite.

J'ai en outre préparé l'ortho nitro phényléthyl aminoéthanol et je l'ai aussi nitré.

A cet effet, j'ai préparé le para et l'ortho nitro chlorure de β phényléthyle que j'ai condensé ensuite avec la monoéthanolamine.

Le para et l'ortho nitro chlorure de β phényléthyle s'obtiennent par nitration du chlorure de β phényléthyle.

Préparation du chlorure de β phényléthyle.

On fait agir sur l'alcool phényléthylique le chlorure de thionyle suivant la méthode de DARZENS [46].

A Alcool phényléthylique $\frac{1}{2}$ mol. 61 gr.

Pyridine $\frac{1}{2}$ mol. 39,5 gr.

B Chlorure de thionyle PM : 119 gr. 62,5 gr.

On fait écouler SOCl₂ dans le mélange A (durée 1/2 heure) contenu dans un ballon à trois tubulures, en agitant et en refroidissant par de la glace.

On met ensuite un réfrigérant ascendant muni d'un tube à dégagement et on porte à 80-100° : SO₂ se dégage, on le recueille dans l'eau. Lorsque le dégagement est terminé (environ 2 heures), on reprend la masse huileuse, brune, par un peu d'eau. On extrait

à l'éther, la solution étherée est lavée à l'eau acide puis à l'eau carbonatée. On sèche sur SO_4Na_2 , on évapore l'éther et on distille :

PE : 96° sous 18 mm.

Rendement : 88 % en produit distillé.

Nitration du chlorure de β phényléthyle.

BRAUN [47] l'a effectuée au moyen d'acide nitrique concentré (96 %) et a cru qu'il se formait uniquement du dérivé para.

HOLLEMANN [48] a précisé qu'il se formait aussi le dérivé ortho. Sur 100 parties de produit nitré, il y aurait, d'après lui, 30 parties de para cristallisé, le reste étant constitué par une huile contenant 30 % d'ortho.

J'ai effectué la nitration du chlorure de β phényléthyle dans les conditions recommandées par BRAUN :

A Chlorure de β phényléthyle PM : 140,5... 40 gr.

B Acide nitrique à 95 % 4 parties..... 160 gr.

Température de nitration — 10° .

On verse A dans B, la durée du coulage est de 3 heures et demie. On précipite sur l'eau glacée : une huile décante qui, par refroidissement, donne des cristaux que l'on essore (13 gr.) F : 47-48 (para-nitro).

L'huile est séparée de l'eau par extraction au chloroforme. La solution chloroformique, lavée et séchée est, après évaporation du chloroforme, distillée sous 20 mm. On obtient :

1^{re} fraction 161-164 sous 17 mm. 12 gr. (huile)

2^e fraction 170-175 sous 17 mm. ... 16 gr. (huile)

3^e fraction résidu 5 gr.

Par refroidissement de la 2^e fraction, il se dépose des cristaux. Après essorage et lavage à l'alcool, on retire 2 gr. F : 48 (para nitro).

Finalement le bilan de l'opération s'établit comme suit :

Para nitro chlorure de β phényléthyle F : 47-48 : $13 + 2 = 15$ gr., soit 28 %.

Huile : 1^{re} fraction : 161-164^o sous 17 mm. : 12 gr., soit 23 %.

Huile : 2^e fraction : 170-175^o sous 17 mm. : 14 gr., soit 26 %.

La fraction 1 (PE : 161-164^o sous 17 mm.) a été redistillée. La

tête (143-144° sous 13 mm.) est constituée par du dérivé ortho à peu près pur : n_{19}^D : 1,5626, d_{19} : 1,289.

KASANOV et As. KITSCHIKINA [49] qui ont obtenu le dérivé ortho par nitration du chlorure de β phényléthyle au moyen du mélange sulfonitrique ont donné les constantes suivantes :

PE 15 : 156,5-158

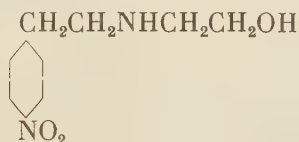
D_{20} : 1,2480

N_D^{20} : 1,5620.

Condensation de la monoéthanolamine avec les dérivés mononitrés du chlorure de β phényléthyle.

On a employé la même méthode que celle utilisée pour la préparation de nitro benzylaminoéthanol : mélange sans solvant de 3 molécules d'éthanolamine à 1 molécule de nitro chlorure de β phényléthyle.

a) *Para nitro phényléthyl-aminoéthanol.*



A Para nitro chlorure de β phényléthyle : $\frac{1}{10}$ mol. 18,5 gr.

B Monoéthanolamine : $\frac{3}{10}$ mol. 18,3 gr.

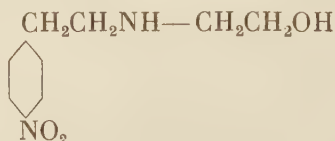
On mélange A et B. Les cristaux du dérivé nitré se dissolvent lentement, tandis que la coloration du mélange devient brune. Il n'y a pas élévation sensible de température.

On porte alors au bain-marie. Une réaction assez fortement exothermique se déclenche vers 80°, la température s'élevant rapidement jusqu'à 140° puis la réaction se calme. On laisse 1 heure et demie au bain-marie.

On acidifie par HCl. L'extraction étherée de la solution acide ne donne rien. On alcalinise alors par la soude à 36° B puis on extrait au chloroforme. La solution chloroformique, séchée puis concentrée, laisse une huile rouge brun qui passe à l'état pâteux

par refroidissement. On la reprend par le benzène à chaud qui en dissout la plus grande partie et permet d'isoler par refroidissement des cristaux F : 63-64° : 15,5, soit 74 % de rendement.

Par plusieurs cristallisations dans le benzène, le point de fusion monte jusqu'à 68°. C'est la base cherchée :



Chlorhydrate F (alcool absolu) : 154-155°.

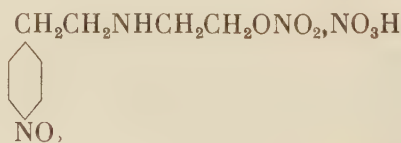
Nitrate F (alcool absolu) : 102-103°.

Le nitrate a été transformé en nitrate ester nitrique par action de l'acide nitrique concentré à basse température.

En précipitant sur de la glace le produit de la réaction on obtient des cristaux blancs (F : 127°) qui, par recristallisation dans l'alcool absolu, fondent à 135°.

N % : 17,38 calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_4$: 17,61.
17,39

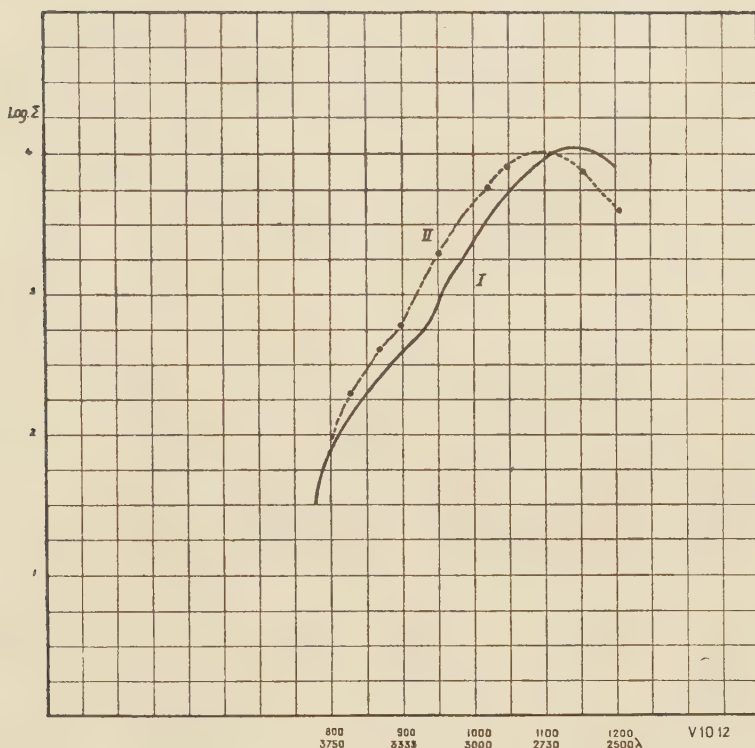
Il s'agit du produit déjà obtenu dans la nitration directe du phényléthyl aminoéthanol :



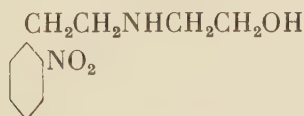
Absorption dans l'ultra-violet. — On a déterminé l'absorption dans l'ultra-violet de ce dérivé.

La courbe d'absorption obtenue figure en II sur le graphique ci-après sur lequel on a reporté en I la courbe d'absorption du para nitro benzyl aminoéthanol nitrate-ester nitrique.

Le maximum d'absorption est sensiblement le même mais correspond, pour le dérivé phényléthyl à une longueur d'onde un peu plus grande que pour le dérivé benzyl.



b) *Ortho nitro phényléthyl aminoéthanol.*



La condensation et le traitement ont été fait de la même manière que pour le dérivé para : mélange de la monoéthanolamine (3 molécules) au chlorure d'ortho nitro phényléthyl (1 molécule) ; maintien au bain-marie pendant 8 heures.

L'extraction par l'éther du produit de la réaction acidifié par HCl ne donne rien. La solution acide est extraite à l'éther. On obtient une huile très noire. Traitée par HCl, on obtient un résidu et une solution. La solution, traitée par le noir animal et concentrée est reprise par de l'alcool absolu. On évapore l'alcool et l'eau qui restaient encore puis on met à la glacière. Il se dépose des cristaux :

F (recristallisation méthyléthyl cétone) : 111-112.

Dosage Cl (VOLHARD) : trouvé : 14,41 calculé pour $C_{10}H_{15}O_3N_2Cl$:
 14,40.
 14,42.

C'est le chlorhydrate de la base cherchée :



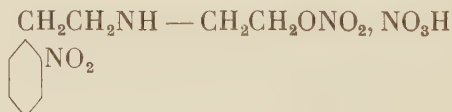
La base a été obtenue à partir du chlorhydrate par action de la soude et extraction au chloroforme.

Cette base est une huile qui se colore rapidement à la lumière. Elle a été transformée immédiatement en nitrate ester nitrique par action de l'acide nitrique concentré en excès et à froid et précipitation dans l'eau glacée. On obtient des cristaux blancs :

F (alcool à 95) : 153-154.

N % trouvé : 17,55 calculé pour $C_{10}H_{14}O_8N_4$: 17,61.
 17,81.

Il s'agit de l'ortho nitro phényléthyl aminoéthanol, nitrate ester nitrique :



III. -- Nitration du phénylpropyl aminoéthanol.

Le phénylpropyl aminoéthanol a été obtenu par condensation de la monoéthanolamine avec le chlorure de phénylpropyle.

Préparation du chlorure de phénylpropyle.

On a employé comme pour la préparation du chlorure de phényléthyle la méthode de DARZENS [46].

A partir de :

Alcool phénylpropylique :	$\frac{1}{2}$ mol.	68,
Pyridine :	$\frac{1}{2}$ mol.	45,5
Chlorure de thionyle purifié	$\frac{1}{2}$ mol. + 5 % ...	62,5

On a obtenu par distillation sous vide le chlorure de phénylpropyle :

PE : 107-108 sous 20 mm. : 62 gr. (RT : 80,5 %).

Préparation du phénylpropyl aminoéthanol.



A. Chlorure de phénylpropyle : $\frac{1}{10}$ mol. . . 15,4

B. Monoéthanolamine : $\frac{3}{10}$ mol. 18,3

On mélange A et B : il n'y a pas élévation de température. On ajoute 50 cc. d'alcool pour faciliter la miscibilité et on porte 8 heures à l'ébullition au reflux de l'alcool. On chasse alors l'alcool puis on fait le traitement habituel : acidification, extraction par l'éther de la solution acide, alcalinisation de la solution acide ainsi extraite. On extrait ensuite à l'éther la solution alcaline, et on concentre la solution étherée nitrée sur sulfate de sodium.

L'huile jaune obtenue est distillée sous vide :

PE : 143-145 sous 1 mm. 6 : 13 gr. soit 73 % de rendement.

n_D^{23} : 1,529 d_{21} : 1,018.

Chlorhydrate : cristaux blancs très hygroscopiques.

Dosage de Cl (VOLHARD) :

trouvé : 16,4 calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONCl}$: 16,47
16,3.

Nitration par l'acide nitrique concentré.

- A. Phénylpropyl aminoéthanol $\frac{4}{100}$ mol. . . 7,16
 B. Acide nitrique à 100 % 20 cc.

On coule petit à petit A dans B, en agitant on maintient la température pendant la nitration entre — 10 et — 5°.

Après avoir coulé la totalité du phénylpropyl aminoéthanol, on agite durant 1/4 d'heure à 0° et on précipite sur l'eau glacée. Une huile précipite qui cristallise par la suite et que l'on sépare des eaux-mères acides.

1° *Traitement du produit précipité.*

Une première recrystallisation dans l'alcool à 95° donne des cristaux de point de fusion : 115°. Après 3 autres recrystallisations dans l'alcool à 45°, le point de fusion, monté à 132°, reste fixe.

Dosage de l'azote : N % trouvé : 18,38.
 18,19.

Calculé pour $C_6H_3(NO_2)_2 (CH_2)_3NHCH_2CH_2ONO_2, NO_3H$: 18,56. Il s'agit donc d'un dérivé dinitré dans le noyau.

2° *Traitement des eaux-mères acides.*

Les eaux-mères sont neutralisées à la soude, extraites à l'éther. La solution étherée est séchée et précipitée par l'acide chlorhydrique gazeux. On obtient des cristaux de chlorhydrate :

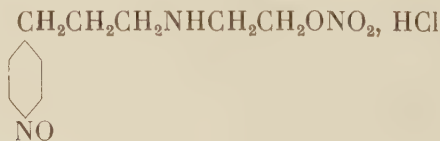
F (alcool à 95°) : 175-176 (bain de mercure).

Dosage de Cl (VOLHARD) : trouvé : 11,1.

Calculé pour $C_6H_4(NO_2) (CH_2)_3NHCH_2CH_2ONO_2, HCl$: 11,5.

Détermination de la position de NO_2 dans le noyau benzénique.—
 L'oxydation de ce chlorhydrate par le permanganate alcalin a donné l'acide para nitro benzoïque F : 232.

Le chlorhydrate a donc pour formule :



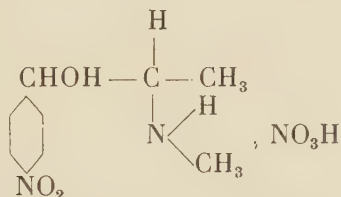
CHAPITRE III

NITRATION DE L'ÉPHÉDRINE, DE LA PSEUDO-ÉPHÉDRINE ET DE L'ISO-ÉPHÉDRINE

I. — Nitration de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine.

Les premiers essais de nitration de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine ont fait l'objet de brevets pris par la Société Merck [19].

Dans le brevet allemand n° 511-469, il est indiqué que la nitration de l'éphédrine racémique ou de son nitrate au moyen d'un mélange sulfonitrique, à basse température, conduit au (4' nitro phényl)₁ oxy₁ méthylamino₂ propane nitrate :



à partir duquel on prépare la base et le chlorhydrate.

Le même brevet mentionne également la nitration dans les mêmes conditions de la pseudo-éphédrine et de l'éphédrine gauche sans donner les constantes des produits nitrés, ceux-ci ayant été immédiatement réduits pour la préparation des amino-éphédrine.

J'ai pensé qu'il y avait lieu de compléter ces résultats en effectuant une nitration plus poussée de l'éphédrine. J'ai nitré non seulement le noyau aromatique, mais j'ai en outre estérifié par l'acide nitrique la fonction alcool de la chaîne.

Je suis arrivé à ce résultat en employant comme bain de nitration, soit l'acide nitrique seul très concentré (100 %), soit un mélange sulfonitrique composé en parties égales d'acide sulfurique à 66° B et d'acide nitrique à 97 %.

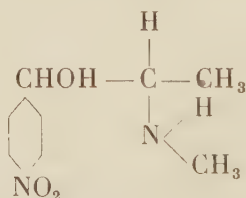
La nitration s'effectue principalement en para dans le noyau. On obtient avec l'éphédrine et la pseudo éphédrine, par recristallisation lente dans l'alcool absolu, de beaux cristaux prismatiques. On pouvait se demander si les produits ainsi obtenus étaient différents. On sait en effet que l'éphédrine se transforme assez facilement en pseudo-éphédrine : CALLIESS (23) a montré qu'en acétylant le chlorhydrate d'éphédrine et le chlorhydrate de pseudo éphédrine, on obtenait un seul et unique composé.

Le même phénomène se produirait-il lorsqu'on estérifierait par l'acide nitrique la fonction alcool de l'éphédrine et celle de la pseudo éphédrine ?

Les produits que j'ai obtenus par nitration des deux isomères au moyen d'acide nitrique concentré sont, après recristallisation dans l'alcool absolu, d'apparence très voisine. Ce sont des cristaux prismatiques légèrement colorés en jaune que la détermination des points de fusion ne permet pas de distinguer. En effet, comme les esters nitriques préparés au Chapitre II, ces corps ne présentent pas à proprement parler de point de fusion, mais plutôt un point de décomposition qui est à peu près le même que l'on parle de l'ester nitrique, de la nitro éphédrine ou de la nitro pseudo éphédrine, ou du mélange de ces deux corps.

Pour décider si j'étais en présence de deux produits différents ou identiques, j'ai traité chacun d'entre eux par la soude normale en quantité calculée pour neutraliser le nitrate et saponifier l'ester nitrique.

Si les deux produits en question avaient été identiques, j'aurais dû obtenir, par le traitement à la soude, la même base :



décrite par MERCK pour la nitro éphédrine (F : 105-107).

Il n'en a pas été ainsi.

J'ai effectivement retrouvé cette dernière base en saponifiant le nitrate de l'ester nitrique de la para nitro éphédrine. Mais le traitement, dans les mêmes conditions, de l'ester nitrique du nitrate de para nitro pseudo éphédrine m'a donné un produit

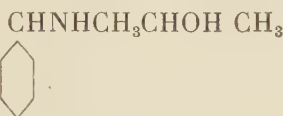
différent (F : 122) ne présentant pas de caractère basique et qui semblerait résulter de l'interaction des fonctions —CHONO_2

et $\text{—N} \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ de la molécule lorsque le nitrate a été neutralisé par la soude.

Cette hypothèse trouverait sa confirmation dans le fait qu'une telle interaction doit être plus facile avec la pseudo-éphédrine qu'avec l'éphédrine, si l'on admet avec EMDE [50], MANSKE et JOHNSON [51] que les fonctions oxhydrile et aminée sont voisines dans la pseudo éphédrine.

II. — Nitration de l'isoéphédrine.

L'isoéphédrine, isomère de position de l'éphédrine, de formule :



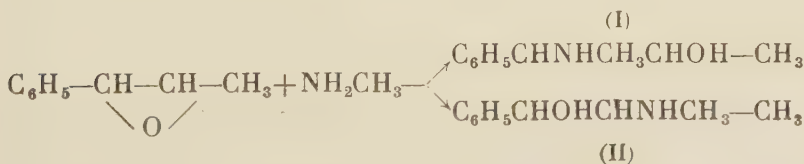
a été préparée par deux voies différentes :

1° On a fait réagir, suivant EMDE et RUNNE [52], la bromo phényl cétone sur la méthylamine en solution benzénique et on a réduit l'amino cétone au moyen de l'amalgame de Na.

2° On a fait réagir l'oxyde de propenylbenzène sur une solution benzénique de mono méthylamine.

Cette méthode de synthèse de l'isoéphédrine est due à Fourneau [53].

Elle constitue aussi — mais on ne s'en est aperçu que beaucoup plus tard — une *synthèse de l'éphédrine* car l'oxyde d'éthylène peut s'ouvrir dans les deux sens et donner les deux réactions :

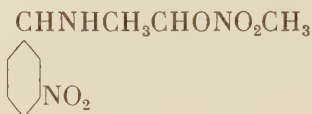


On a trouvé effectivement, dans les eaux-mères de préparations de l'isoéphédrine par cette méthode, de la *pseudoéphédrine*

(DUNANT, travail inédit) [54] et, tout récemment, M^{lle} BENOIT (travail inédit) a pu isoler de *l'éphédrine*.

J'ai préparé d'abord le nitrate de l'isoéphédrine et j'ai nitré ce produit par l'acide nitrique à 100 % à basse température.

J'ai obtenu ainsi un produit blanc qui, recristallisé dans l'alcool absolu, a donné le nitrate de l'ester nitrique de la méta nitro isoéphédrine :



La position de NO₂ dans le noyau a été fixée par oxydation du produit au moyen du permanganate.

On a vu que la nitration de l'éphédrine fixait principalement NO₂ en para dans le noyau.

On retrouve ainsi les règles qui ont été données au Chapitre II pour la nitration des benzyl et phényl éthyl amino-éthanol. Dans l'isoéphédrine l'azote est fixé sur le premier atome de carbone de la chaîne : la nitration s'effectuera principalement en méta comme pour le benzyl aminoéthanol.

Dans l'éphédrine, l'azote est fixé sur le deuxième atome de carbone de la chaîne : la nitration s'effectuera surtout en para (cas de la phényl éthylamine et du phényl éthylaminoéthanol).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Préparation de l'éphédrine racémique.

L'éphédrine racémique est obtenue à partir des réactions suivantes [55] :

- a) Bromuration de la propiophénone ;
- b) Condensation de la brompropiophénone avec la méthylamine ;
- c) Réduction de la phényl₁oxo₁méthylamino₂propane (éphédrone).

a) Préparation de la bromopropiophénone.

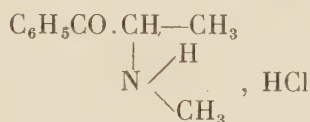
Propiophénone	PM : 134 : 1 mol.....	134 gr.
Benzène.....		600 cc.
Brome.....	PM : 80 : 2 mol.....	160 gr.

Dissoudre la propiophénone dans le benzène. Ajouter goutte à goutte en faisant passer un courant de CO₂ qui agite la masse et entraîne H Br formé.

Chasser le benzène au bain-marie sous léger vide. Distiller :

E/35 mm.	148-150
Rendement	200 gr. (93 %)

b) Préparation du chlorhydrate d'éphédron.



Bromopropiophénone.....	130 gr.
Benzène.....	250 cc.
Solution benzénique de NH ₂ CH ₃ à 9,9 %	385 cc.

Mélanger, essorer après 1/2 heure environ le bromhydrate de méthylamine formé. Reprendre par HCl 2 N environ (2 à 3 fois). Décanté la solution benzénique qui peut renfermer la bromopropiophénone n'ayant pas réagi. La solution aqueuse chlorhydrique est filtrée avec du noir et évaporée à sec. Le résidu est broyé avec de l'acétone pour enlever les résines. On essore, on sèche sous vide :

F : 179 (alcool absolu + éther).
Rendement : 75 gr.

c) Réduction du chlorhydrate d'éphédron.

Le chlorhydrate d'éphédron est réduit par l'hydrogène en présence de noir de platine préparé par la méthode de LOEW [56]. Pour 20 gr. de chlorhydrate, il faut 300 cc. d'alcool. On introduit ensuite le catalyseur. On décante, on lave à l'éther et on l'abandonne à l'air pendant la nuit pour le régénérer.

La liqueur alcoolique est concentrée au 2/3 et, par refroidissement, on obtient des cristaux de chlorhydrate d'éphédrine :

F : 190.

Rendement : 50 %.

II. — Préparation de la pseudo-éphédrine.

Chlorhydrate d'éphédrone PM : 199,5 50 gr.

400 cc.

Amalgame de sodium à 3 % 700 gr.

On ajoute peu à peu l'amalgame en agitant bien et en maintenant la solution acide en tournesol par addition d'acide chlorhydrique 2N. Quand tout l'amalgame est attaqué, décantier le mercure, extraire à l'éther l'huile qui surnage. La solution aqueuse est évaporée dans le vide jusqu'à 300 cc. environ.

La base est mise en liberté par NaOH et extraite à l'éther acétique : elle est, en effet, très peu soluble dans l'éther. Sécher sur SO_4Na_2 . Evaporer : le résidu cristallise. On recristallise alors dans l'éther anhydre :

F : 117°.

Rendement : 12 gr.

Chlorhydrate F : 164°.

III. — Préparation de l'isoéphédrine.

PREMIÈRE MÉTHODE : à partir de la bromophénylcétone (58).

a) *Préparation de la bromobenzylméthylcétone.*



Benzylméthylcétone PM : 134 1 mol. 134 gr.

Acide acétique..... 375 cc.

Brome PM : 80 2 mol. 160 gr.

Acide acétique..... 375 cc.

Ajouter le tiers de la solution de brome, laisser 5 minutes dans la glace, puis porter au bain-marie jusqu'à ce que la couleur du

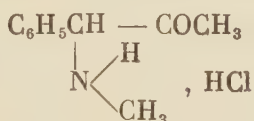
brome disparaisse. Refroidir de nouveau à 0°, ajouter le deuxième tiers du brome, etc...

Quand tout le brome a été introduit, verser le mélange dans une ampoule à décanter, renfermant 2 litres d'eau. La bromo phénylcétone se sépare sous forme d'une huile lourde verdâtre qu'on lave trois ou quatre fois à l'eau et que l'on sèche sur CaCl_2 .

Le produit bromé ne se laisse pas purifier car il se résinifie par chauffage :

Rendement : 170 gr. 80 %.

b) *Préparation du chlorhydrate
de méthylamino benzyl méthylcétone.*



Bromo benzyl méthylcétone		175 gr.
Benzène.....		250 cc.
Solution benzénique de NH_2CH_3 à 9,9 % (2 mol.)		340 gr. (575 cc.)
Benzène.....		370 gr.

Mélanger. La solution jaune est *immédiatement* séparée par essorage des cristaux de bromhydrate de méthylamine, puis aussitôt refroidie et agitée 3 fois avec une solution d'acide chlorhydrique glacée.

La solution benzénique jaune donne par évaporation 10 gr. d'une huile brune qui est de la bromo benzyl méthylcétone.

La solution aqueuse chlorhydrique est évaporée et le résidu est repris par l'acétone pour enlever les résines brunes.

Le chlorhydrate est soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans l'acétone et l'éther.

Il cristallise dans l'alcool :

F : 212-213.

Rendement : 82 gr.

Dosage de Cl (VOLHARD) :

trouvé : 17,72 calculé : 17,76
17,79.

c) Réduction du chlorhydrate d'isoéphédronne en isoéphédrine.



1° Réduction de l'isoéphédronne par l'amalgame de sodium à 3 %.

Chlorhydrate d'isoéphédronne PM : 199,5...	40 gr.
	1.000 cc.
Amalgame de sodium à 3 %	600 gr.

On refroidit à 0° et on ajoute par petites portions alternative-
ment l'amalgame de sodium et de l'acide chlorhydrique 2N de
manière que la solution soit toujours acide au tournesol. Pendant
toute la réduction, on agite vivement. Quand tout est terminé,
on décante le mercure, on lave la solution à l'éther pour la débar-
rasser de la phénylacétone formée. On filtre la solution aqueuse
avec du noir végétal. On concentre sous vide jusqu'à 1/2 volume
environ. On précipite la base par la soude. On extrait à l'éther
et on sèche sur SO_4Na_2 . On chasse l'éther et on distille :

Eb. 16 mm. : 130°.

Rendement : 80 gr. de chlorhydrate d'isoéphédronne
donnent 37 gr. de base.

La base ainsi obtenue est une huile. Additionnée à chaud de
son volume d'éther de pétrole, elle se dissout d'abord puis dépose,
après refroidissement, des beaux cristaux :

F : 60°-64°.

Chlorhydrate : F : 190°.

2° Réduction catalytique du chlorhydrate d'isophédronne par
l'oxyde de platine [58] :

Chlorhydrate d'isoéphédronne PM : 199,5 ..	20 gr.
Eau	50 cc.
Alcool	50 cc.
Oxyde de platine	0,5
Hydrogène nécessaire pour PtO_2	110 cc.
— pour la cétone	2.240 cc.
— absorbé	2.300 cc.

Filtrer le platine, évaporer l'alcool au bain-marie sous vide.

Précipiter par NaOH, extraire à l'éther. Sécher sur SO_4Na_2 . Chasser l'éther et distiller :

Eb 25 mm. : 150°.

Rendement : 12 gr.

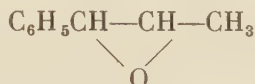
La base est dissoute dans 15 cc. d'éther de pétrole et abandonnée à la glacière :

F : 62-64°.

Chlorhydrate : F : 190.

DEUXIÈME MÉTHODE : à partir de l'oxyde de propenyl benzène.

a) *Préparation de l'oxyde de propenyl benzène.*



L'oxyde de propenyl benzène a été préparé à partir du propenyl benzène, en fixant l'oxygène sur la double liaison au moyen de l'acide perbenzoïque suivant la méthode décrite dans les Organic Syntheses [59].

Le propenyl benzène s'obtient en déshydratant le phényl éthyl carbinol sur de la porosité chauffée à 400° [60] [61].

Eb 23 mm. : 75-80°.

L'acide perbenzoïque est obtenu à partir du peroxyde de benzoyle d'après la méthode recommandée dans les Organic Syntheses [62] :

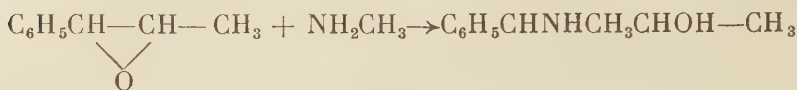
Propenyl benzène PM : 118	31 gr.
Acide perbenzoïque	35,2 gr.
Chloroforme	580 cc.

Maintenir à 0° pendant 24 heures. Agiter ensuite la solution avec de la soude à 10 %. Laver à l'eau. Sécher la solution chloroformique sur SO_4Na_2 . Chasser le chloroforme. Distiller :

Eb 28 mm. : 100-103°.

Rendement : 29,5 gr.

b) *Action de la monométhylamine sur l'oxyde de propenyl benzène*



Oxyde de propenyl benzène PM : 134..... 57 gr.

Monométhylamine en solution benzénique à

8,4 % 160 cc.

Chauffer en tube scellé à 140° pendant 15 heures (les rendements sont plus élevés à 140° qu'à 125°). Reprendre par l'eau acidifiée par HCl pour éliminer les produits neutres. Précipiter par NaOH. Extraire à l'éther. Sécher sur SO₄Na₂. Chasser l'éther. Distiller :

Eb 45 mm. : 170-175°.

Rendement : 47 gr. (67 % de la théorie).

La base est une huile très visqueuse, incolore. On la dissout dans son volume environ (50 cc.) d'éther de pétrole et on abandonne à la glacière :

F : 58-59° après deux cristallisations 62-63°.

Chlorhydrate à partir de la base cristallisée : F : 190°.

Dans les eaux mères de recristallisation de la base par l'éther de pétrole on retrouve de la pseudo-éphédrine et de l'éphédrine.

IV. — Nitration de l'éphédrine.

Nitration dans le noyau sans estérifier la fonction alcool.

Le nitrate d'éphédrine (aiguilles blanches F : 135°) a été nitré d'après la méthode de MERCK [49] :

Nitrate d'éphédrine $\frac{1}{20}$ mol..... 11,4 gr.

Sulfo nitrique $\left\{ \begin{array}{l} \text{Acide nitrique } d = 1,4 \dots\dots 10 \text{ cc.} \\ \text{Acide sulfurique } d = 1,84 \dots\dots 10 \text{ cc.} \end{array} \right.$

On ajoute petit à petit le nitrate d'éphédrine dans sulfo nitrique, la température est maintenue entre 5 et 10°. On précipite ensuite sur 25 gr. de glace. Après quelques heures, le liquide qui s'est troublé laisse déposer des cristaux :

Poids : 8 gr. F (bain de mercure) : 155° (décomposition).

Les eaux mères acides sont alcalinisées par une lessive de soude, extraites à l'éther. La solution étherée, lavée puis séchée sur sulfate de soude, est précipitée au moyen d'acide chlorhydrique en solution dans l'éther. On obtient une masse cristalline blanche de chlorhydrate :

Poids : 3 gr. F (après recristallisation dans l'alcool)

(fusion et décomposition) 260

Rendement total de la nitration en produit brut. 79 %

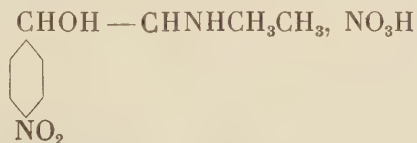
On a fait recristalliser les 8 gr. constituant le produit brut précipité dans la glace (F : 155 avec décomposition) au moyen d'alcool absolu. Par recristallisation lente, on obtient des cristaux :

F (bain de mercure) : 190-195 (fusion et décomposition instantanée).

L'oxydation par le permanganate de potassium donne l'acide para nitro benzoïque :

Dosage d'azote trouvé : 15,55 calculé pour $C_{10}H_{15}O_6N_3$: 15,27.
15,57.

Il s'agit du nitrate de para nitro éphédrine :



A partir de ce corps, on a mis la base en liberté au moyen de la soude. On a extrait à l'éther, puis séché et concentré la solution étherée. On obtient des cristaux blancs de la base :

F : 103°.

Chlorhydrate de la base F : 260°.

Le chlorhydrate, obtenu à partir des eaux-mères acides (F : 260°) a été préparé directement à partir de la base précédente par précipitation de la solution étherée au moyen d'acide chlorhydrique :

F (alcool absolu) : 260° (fusion — décomposition).

Cl (VOLHARD) :

trouvé : 14 calculé 14,4
14.

Nitration avec estérification de la fonction alcool.

J'ai employé soit l'acide nitrique à 100 % en excès, soit un mélange sulfo nitrique, obtenu en mélangeant des volumes égaux d'acide nitrique à 97 % et d'acide sulfurique à 66° B :

Nitrate d'éphédrine $\frac{1}{10}$ mol..... 11,4 gr.

Acide nitrique à 100 % $\frac{5}{10}$ mol. 31,5 gr.

On introduit lentement le nitrate d'éphédrine dans l'acide nitrique, en agitant et en maintenant la température entre 5° et 0° (Durée de l'opération : 45 minutes). On agite 15 minutes à 0° puis on précipite sur 100 gr. de glace. On obtient un précipité blanc cristallin que l'on essore et que l'on sèche à basse température : poids : 10,5 gr.

Par recristallisation lente dans l'alcool absolu (50 cc. d'alcool absolu pour 1 gr. de produit), on obtient un dépôt de belles aiguilles :

Point de décomposition au petit tube..... 142° }
Fusion et décomposition au bain de mercure. 190° } Produit A

Ce produit oxydé par le permanganate de potassium donne l'acide para nitro benzoïque :

Dosage d'azote : trouvé : 17,36 calculé pour $C_{10}H_{14}O_8N_4$: 17,61
17,49.

Il s'agit du nitrate de l'ester nitrique de la para nitro éphédrine :



V. — Nitration de la pseudo-éphédrine.

Je n'ai pu obtenir le nitrate simple de la pseudo-éphédrine. Le produit, résultat de l'action de l'acide nitrique dilué sur la pseudo-éphédrine donne, après évaporation de l'eau sous vide, une huile qui se décompose avec émission de vapeurs nitreuses.

Nitration avec estérification de la fonction alcool.

J'ai opéré dans des conditions analogues à celles de l'éphédrine en employant l'acide nitrique à 100 % :

Pseudo-éphédrine..... 5 gr.
Acide nitrique à 100 16 cc.

La nitration a été faite entre -5° et 0° . Le produit de la nitration a été précipité dans l'éther anhydre à -10° . On obtient des cristaux blancs qui, après essorage et séchage à basse température, pèsent 5 gr. 5.

On recristallise dans l'alcool absolu dans des conditions absolument identiques à celles employées pour le nitrate de l'ester nitrique de la para nitro éphédrine. On obtient de belles aiguilles :

Point de décomposition au petit tube..... 145° {
Fusion et décomposition au bain de mercure. 190° { Produit B
Dosage d'azote : 17,4. Calculé : 17,61.
17,4

Afin de décider si ce produit était différent de celui obtenu dans les mêmes conditions avec l'éphédrine, j'ai traité chacun d'eux par la soude normale de manière à neutraliser le nitrate et à saponifier l'ester.

VI. — Traitement à la soude des nitrates d'esters nitriques de nitro éphédrine et nitro pseudo-éphédrine .

1. — Traitement du produit A.

Produit A : 2 gr.
Soude normale : 12 cc. 5 (soit 2 m.l. de soude pour 1 m.l. de A).

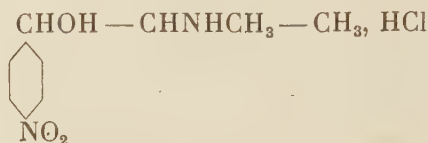
On agite et on laisse en contact 48 heures à la température ambiante dans un flacon bouché. Après ce laps de temps, on essore les cristaux formés et on les traite par l'éther. Une partie s'y dissout. On filtre la solution éthérée, on la sèche sur SO_4Na_2 et on concentre l'éther. Il se dépose des cristaux :

F (éther) : 98° .

Chlorhydrate F : 260° (fusion et décomposition).

Cl trouvé : 14 calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2$: 14,4
14,4.

Il s'agit du chlorhydrate de la para nitro éphédrine décrit plus haut :



2. — Traitement du produit B.

Mêmes proportions que pour A, même durée de contact. Cependant l'action est différente. On obtient des cristaux beaucoup moins solubles dans l'éther que ceux obtenus à partir du produit.

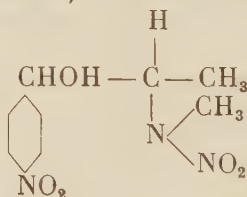
A. La solution étherée, séchée, est divisée en deux portions :

— La première est traitée par le gaz chlorhydrique. Aucun précipité ne se produit. Le produit ne présente pas de caractère basique ;

— La deuxième est concentrée et laisse déposer des cristaux qui, après séchage, ont un point de fusion net de 122° :

Dosage d'azote N % : 16,3 calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3$: 16,47
(DUMAS) 16,5.

Il semble que les fonctions ester nitrique et amine réagissent l'une sur l'autre pour donner d'abord un composé cyclisé puis, peut-être, une nitramine (la réaction de Thiele et Lachmann sur les nitramines est positive) :



VII. — Nitration de l'isoéphédrine.

Le nitrate d'isoéphédrine (cristaux blancs F : 129-130°) a été nitré par l'acide nitrique à 100 % de manière à nitrer le noyau et estérifier la fonction alcool :

Nitrate d'isoéphédrine	$\frac{1}{20}$ mol.....	11 gr. 4
Acide nitrique 100 %	$\frac{5}{10}$ mol.....	31 gr. 5

La nitration est faite entre -5° et 0° . On précipite dans l'éther anhydre à -10° . On essore les cristaux, on les lave à l'éther et on sèche à basse température :

Rendement ; 15 gr.

En recristallisant lentement à partir de l'alcool absolu, on obtient des cristaux polymorphes :

F : 190° (fusion et décomposition).

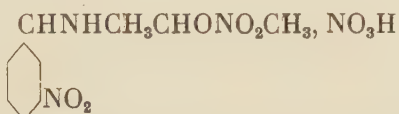
L'oxydation par le permanganate de potassium donne l'acide méta nitrobenzoïque :

F : 136° (mélange avec acide méta nitrobenzoïque pur ; pas d'abaissement).

Dosage d'azote N % :

trouvé : 17,47 calculé pour $C_{10}H_{14}O_8N_4$: 17 61.

Il s'agit donc du nitrate de l'ester nitrique de méta nitro isoéphédrine :



DEUXIÈME PARTIE

STABILITÉ DES ESTERS NITRIQUES D'AMINO-ALCOOLS

Les esters nitriques des nitrates d'amino-alcools que j'ai préparés se décomposent, comme les esters nitriques en général, avec une vitesse fonction de la température, en émettant au contact de l'air des vapeurs nitreuses.

Ce phénomène a été particulièrement étudié pour les esters nitriques de la cellulose, ou cotons poudres :

Il a donné lieu à un grand nombre de travaux dont je rappellerai les principaux et qui m'ont inspiré pour caractériser la « *stabilité* » ou retard à la décomposition des esters nitriques de nitrates d'amino-alcools.

Le problème de la stabilité est un des premiers qui se soit posé lors de la fabrication des nitro celluloses. Des quantités importantes de ces produits pouvant être stockées dans les magasins des Poudreries, il fallait, en raison des dangers considérables que pouvaient présenter leur décomposition, être assuré de leur stabilité effective pendant une assez longue période de temps.

La décomposition du coton poudre étant très lente à la température ordinaire, on a, pour faciliter les mesures, étudié le comportement des nitro-celluloses à des températures plus élevées : 65-110-135°. On constate plus facilement, à ces températures, le dégagement de vapeurs nitreuses provenant de la décomposition :

- 1° des impuretés qui n'ont pu être éliminées complètement par les lavages après nitration et dont l'instabilité est très grande ;
- 2° de la nitro cellulose elle-même, suivant un mécanisme assez complexe.

Les expériences de VIEILLE [63] sur le coefficient d'échange ont mis en évidence le mode de décomposition des nitro-celluloses impures.

VIEILLE soumet le coton poudre à des chauffages prolongés dans l'eau à l'ébullition.

Au cours de ces chauffages, les impuretés, constituées principalement par des esters sulfo nitriques mixtes, sont saponifiées avec émission d'acide. Lorsque toutes les impuretés sont saponifiées, on constate encore une émission d'acidité mais qui croît beaucoup plus lentement avec le temps. Elle correspond à la décomposition intrinsèque de la nitro-cellulose.

La stabilité pourra donc être représentée par la courbe d'émission d'acide en fonction du temps et, d'une manière plus précise, VIEILLE désigne par coefficient d'échange, la quantité d'acide exprimée en milligramme d'acide sulfurique émise par 100 gr. de coton poudre pendant une heure de lavage.

Cette méthode est une bonne mesure des impuretés de la nitro-cellulose : elle caractérise moins bien la décomposition propre de celle-ci en raison de la lenteur avec laquelle le coton poudre se détruit dans l'eau à l'ébullition.

WILL [64], dont les expériences ont précédé celle de VIEILLE, avait étudié pour mesurer la stabilité un phénomène lié directement à la constitution des nitro-celluloses.

Il a suivi et mesuré la perte d'azote d'un coton poudre sous l'action de la température. Sa méthode est la suivante : 2 gr. de nitro-cellulose sont chauffés à 135° dans un courant d'acide carbonique pur. Les produits de décomposition volatils, en particulier les oxydes de l'azote, sont enlevés au fur et à mesure du chauffage : ainsi le milieu dans lequel la nitro-cellulose est chauffée reste constant et inerte pendant la durée de l'expérience.

Les gaz balayés par l'acide carbonique sont dirigés dans l'appareil de combustion de Dumas. L'oxyde de carbone provenant de la décomposition de la nitro-cellulose est brûlé en anhydride carbonique. Les oxydes d'azote sont réduits en azote libre qui est mesuré dans l'azotimètre.

WILL a constaté que le dégagement d'azote très rapide au début du chauffage (décomposition des impuretés) devenait de plus en plus régulier et tendait vers une limite qu'il a proposée comme mesure de la stabilité propre de la nitro-cellulose (1).

(1) La méthode de WILL a été perfectionnée par ROBERTSON et NAPPER [65] qui ont en particulier cherché à analyser plus complètement les gaz de décomposition. En photographiant le spectre d'absorption de ces gaz, ils ont montré qu'il se dégageait du peroxyde d'azote en proportion importante (40 % de l'azote total).

Cette méthode était toutefois trop délicate dans son exécution pour pouvoir être adoptée comme mesure pratique de la stabilité d'une nitrocellulose. Aussi a-t-on établi en France comme à l'étranger un grand nombre d'épreuves plus simples permettant de contrôler la stabilité : épreuves à caractère quantitatif comme l'épreuve BERGMANN-YUNCK ; épreuves à caractère qualitatif (en France, épreuve d'ABEL et épreuve de VIEILLE à 110°).

Cet aperçu rapide sur la stabilité des nitro-celluloses montre combien le problème est difficile et le nombre des épreuves qui ont été proposées suffirait à prouver qu'il n'a pas été résolu d'une manière satisfaisante.

La décomposition de la nitro-cellulose est en effet une opération très complexe. Comme l'a indiqué DESMAROUX [67], il existe en gros 3 modes de décomposition : hydrolyse de la liaison glucosidique, saponification des groupes nitrates, combustion du squelette glucose par l'oxygène des groupes nitrates. Ces trois modes peuvent se produire simultanément avec des vitesses relatives différentes.

En étudiant la *stabilité des nitrates des esters nitriques des amino-alcools*, je me suis trouvé en présence d'un problème présentant le même ordre de difficultés avec toutefois cet avantage que j'avais à faire à des produits que l'on pouvait facilement débarrasser de leurs impuretés par un nombre de recristallisations convenables.

L'étude complète de la décomposition de ces corps constitue un travail qui sortirait du cadre de cette thèse. J'ai voulu simplement caractériser pour chaque ester nitrique l'aptitude plus ou moins grande à la décomposition.

J'ai pensé que pour ces nitrates, facilement solubles dans l'eau, la décomposition par hydrolyse de l'ester nitrique serait sans doute facilement décelée par des chauffages de longue durée à l'ébullition. Appliquant la méthode de VIEILLE du coefficient d'échange, j'ai ainsi tracé pour chaque corps la courbe d'émission acide en fonction du temps.

Certes, la mise en liberté d'acide ne traduit que d'une manière incomplète la décomposition complexe qui s'effectue au cours des chauffages dans l'eau à l'ébullition : en sus de l'hydrolyse des esters nitriques, il y a oxydation plus ou moins profonde de la

molécule par l'acide nitrique dilué dont la concentration va en augmentant. Mais la courbe tracée donne pour chaque produit une mesure liée directement à la décomposition et permet de classer les nitrates des esters nitriques d'amino-alcools les uns par rapport aux autres du point de vue de la stabilité.

Le mode opératoire employé a été le suivant : une fraction moléculaire constante de chacun des corps (environ $\frac{3,3}{100}$ de molécule) est placée avec 500 cc. d'eau distillée dans un ballon de un litre muni d'un réfrigérant ascendant. On porte à l'ébullition. Les produits sont complètement dissous à 100°.

On prélève toutes les 4 heures d'ébullition, 50 cc. de solution chaude. Si, par refroidissement, des cristaux se déposent, on les filtre sur buchner en verre fritté. L'acidité est dosée dans le filtrat.

Le dosage de l'acide nitrique, libéré au cours des chauffages, a été fait au moyen de baryte $\frac{N}{20}$ en présence de méthyl rouge.

Cet indicateur, dont la zone de virage est comprise entre P_H 6 et P_H 4, donne un virage net dans le titrage de l'acide nitrique en présence des sels étudiés.

Les points 0 heure ont été faits à part. On pèse à cet effet $\frac{3,3}{1000}$ mol. de produit que l'on met en suspension dans 50 cc. d'eau distillée. On porte rapidement à l'ébullition et on refroidit immédiatement. On dose ensuite comme précédemment.

On a constaté que, pour la plupart des corps, les points 0 heure correspondaient à une émission acide nulle. La basicité de la fonction amine est donc, en général, suffisante pour que, même à l'ébullition, il n'y ait pas hydrolyse du sel :



Les résultats obtenus sont traduits sur des graphiques où j'ai porté en abscisses le temps et en ordonnées l'acidité émise. J'ai évalué cette acidité en molécule d'acide nitrique libéré par l'hydrolyse d'une molécule de nitrate d'ester nitrique d'amino-alcool.

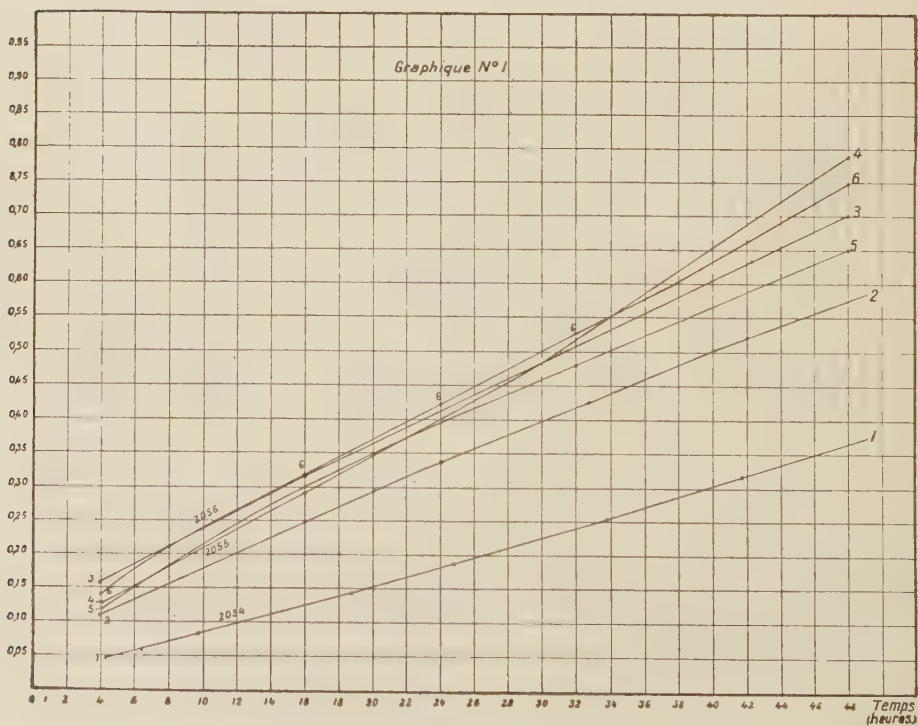
Graphique N° I.

J'ai porté sur ce graphique la décomposition des nitrates esters nitriques de :

l'ainoéthanol	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2054 F.)	Courbe 1
le méthyl ainoéthanol	$\text{H}_3\text{C}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2055 F.)	— 2
l'éthyl ainoéthanol	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2056 F.)	— 3
le propyl ainoéthanol	$\text{H}_7\text{C}_3-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2131 F.)	— 4
le butyl ainoéthanol	$\text{H}_9\text{C}_4-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2133 F.)	— 5
l'isobutyl ainoéthanol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2135 F.)	— 6

La décomposition est très régulière et est presque linéaire dans la période de temps considérée (0-48 heures).

Le nitrate de l'ester nitrique de l'ainoéthanol est le plus stable. La stabilité décroît lorsqu'on substitue des radicaux alkyls plus lourds à l'hydrogène de la fonction amine (méthyl, éthyl, propyl, butyl et isobutyl).



Graphique N° II.

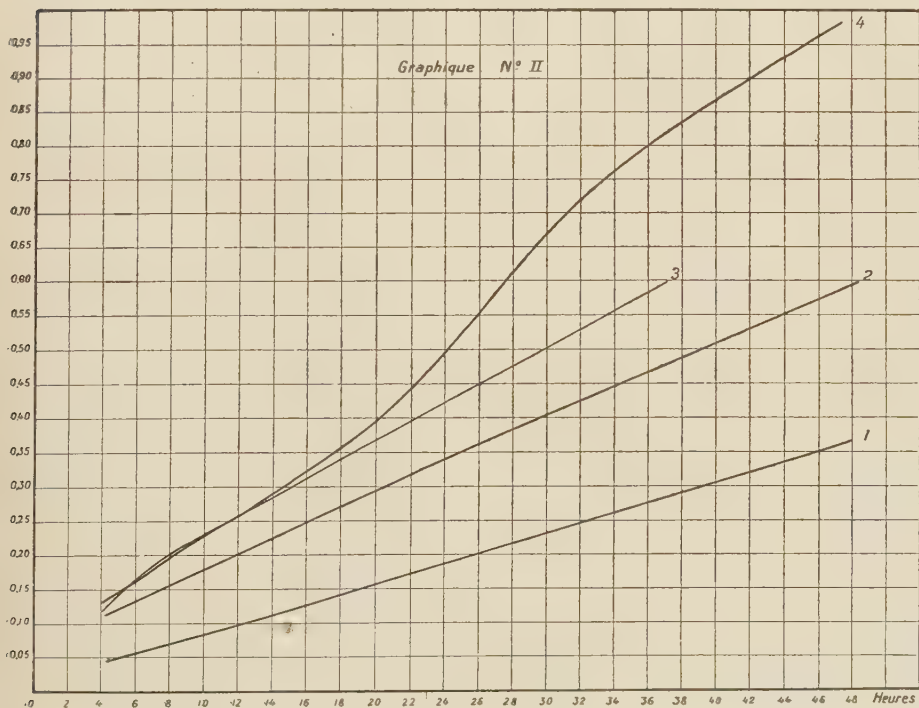
J'ai comparé sur ce graphique la stabilité de :

l'aminoéthanol nitrate ester nitrique	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$	Courbe 1
le méthyl-aminoéthanol	— $\text{H}_3\text{C—NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$	— 2
l'amino ₁ propanol ₂	— $\text{H}_2\text{N—CH}_2\text{CHONO}_2\text{—CH}_3, \text{NO}_3\text{H}$	— 3
l'amino-propanediol ₂	— $\text{H}_2\text{N—CH}_2\text{CHONO}_2\text{—CH}_2\text{ONO}_2, \text{NO}_3\text{H}$	— 4

Pour que la comparaison de ce dernier corps avec les autres ait un sens, je n'ai porté en ordonnées que la moitié de la quantité d'acide nitrique émise en fonction du temps afin de tenir compte de la présence des 2 fonctions esters nitriques soumises à l'hydrolyse.

La comparaison des courbes 2 et 3 montre que, pour 2 isomères, la stabilité de l'ester est diminuée lorsque l'on passe d'une fonction alcool primaire à une fonction alcool secondaire.

En ce qui concerne l'amino propanediol (courbe 4), on voit combien la présence de deux fonctions alcools estérifiés accélère la décomposition.

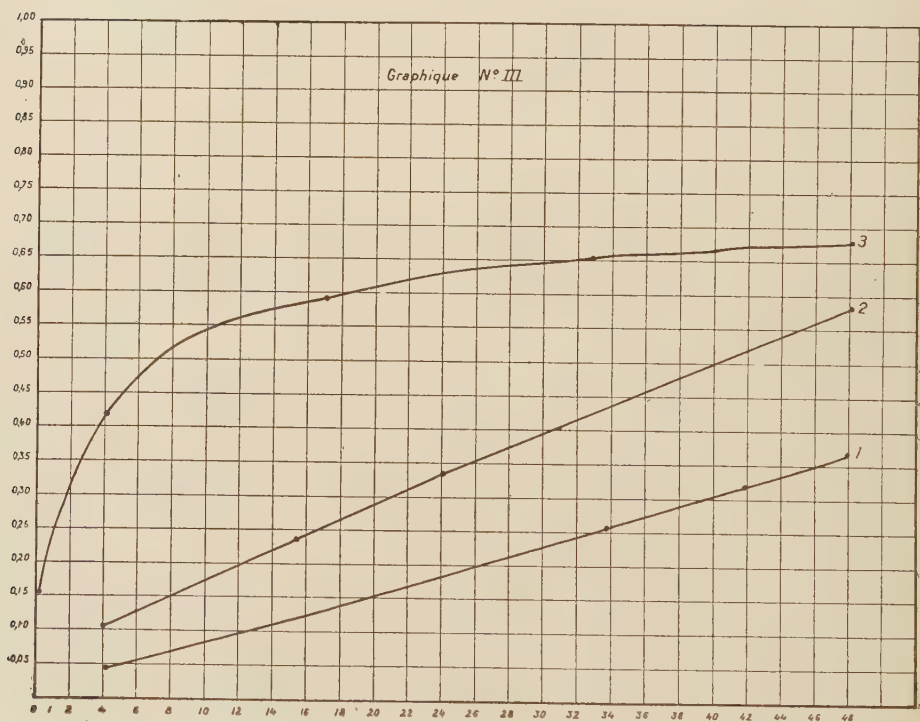


Graphique N° III.

J'ai rassemblé sur ce graphique la décomposition des nitrates d'esters nitriques d'amine primaire, secondaire ou tertiaire :

Aminoéthanol nitrate ester nitrique	Courbe 1
Méthyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 2
Diméthyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 3

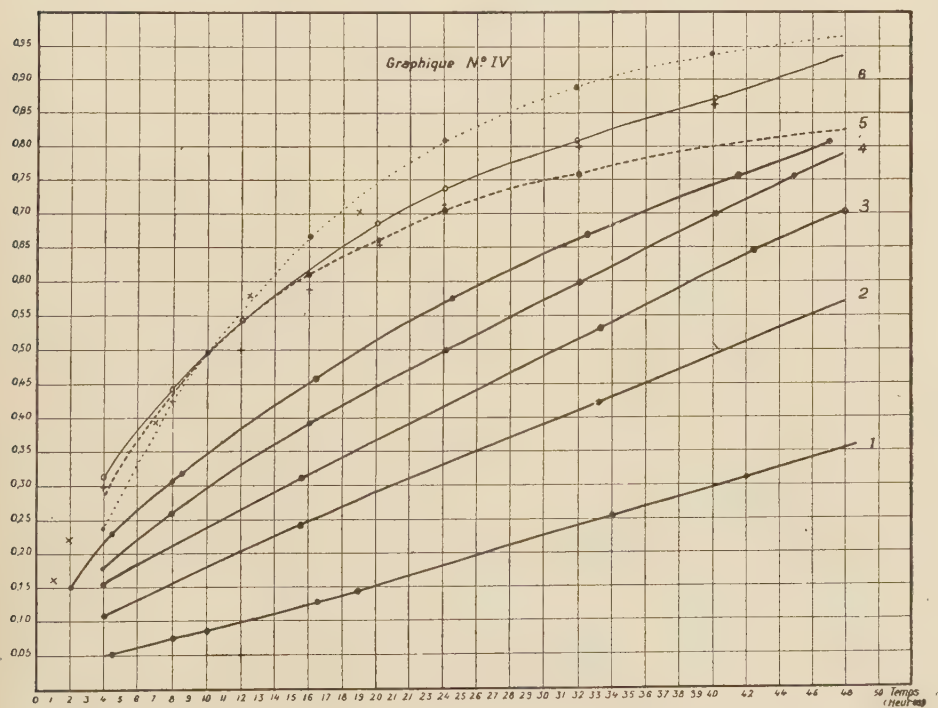
On voit que la décomposition de l'amine tertiaire est très rapide dès les premières heures de chauffage.



Graphique N° IV.

J'ai comparé sur ce graphique les stabilités de :

L'aminoéthanol nitrate ester nitrique	Courbe 1
Le méthyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 2
L'éthyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 3
Le nitro-phényl-propyl aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 4
Le nitro-phényl-éthyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 5
Les nitro-benzyl-aminoéthanol nitrate ester nitrique	— 6



De l'examen de ces courbes, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Les courbes d'émission acide pour les trois isomères ortho, para, méta des benzyl aminoéthanol sont pratiquement confondues. La position de NO_2 dans le noyau n'a pas d'influence sur la vitesse de décomposition ;

2° La stabilité s'accroît au fur et à mesure que l'on éloigne la fonction amine du noyau benzénique c'est-à-dire que l'on passe du benzyl aminoéthanol au phényléthyl puis au phénylpropyl amino-éthanol.

On rejoint ainsi progressivement la vitesse de décomposition des amino-alcools de la série grasse (courbes 1-2-3) ;

3° Le phénomène de décomposition des amino-alcools traduit par l'émission acide en fonction du temps est plus complexe qu'une hydrolyse simple.

J'ai pris comme exemple le nitrate de l'ester nitrique du para nitro benzyl aminoéthanol (courbe 6).

S'il s'agissait d'une hydrolyse simple, on aurait à faire à une réaction du premier ordre. Si x est la fraction moléculaire du produit décomposée à l'instant t , la quantité dx décomposée pendant le temps dt sera proportionnelle à la quantité de produit subsistante $1-x$:

$$dx = h (1 - x) dt \text{ ou } L (1 - x) = -ht$$

$$1 - x = e^{-ht} \quad (1)$$

On peut déterminer h en prenant sur la courbe expérimentale 6 le temps au bout duquel la moitié du produit est hydrolysée $x = \frac{1}{2}$ on trouve $t = 10$ heures = 600 secondes

$$\text{d'où } h = \frac{2.302 \text{ Log} 2}{600}$$

Les valeurs de x calculées à partir de la formule (1) où h est remplacé par la valeur précédente, permettent de tracer la courbe exponentielle en pointillé [7] qui s'écarte nettement de la courbe expérimentale (6). Celle-ci se trouve comprise entre la courbe exponentielle pointillée (7) et l'hyperbole 8 correspondant à une réaction du 2^e ordre (courbe en traits discontinus (8)) dont elle se rapproche beaucoup jusqu'à la 20^e heure de chauffage :

Temps (heures)	Valeurs de x pour la courbe 7	Valeurs de x pour la courbe 8	Valeurs de x pour la courbe expérimentale 6
0	0	0	0
4	0,24	0,29	0,32
8	0,43	0,44	0,45
10	0,5	0,5	0,5
12	0,56	0,54	0,55
16	0,67	0,61	0,61
20	0,75	0,66	0,69
24	0,81	0,71	0,74
32	0,89	0,76	0,81
40	0,94	0,80	0,88
48	0,97	0,83	0,95

Je n'ai pas tracé les courbes de décomposition des :

- diéthanolamine nitrate ester nitrique ;
- triéthanolamine nitrate ester nitrique ;
- nitro benzyl aminodiéthanol nitrate ester nitrique ;
- nitro éphédrine nitrate ester nitrique ;

L'estérification de 2 ou 3 fonctions alcool par l'acide nitrique a pour effet de diminuer beaucoup la basicité de sorte que les nitrates des esters nitriques sont nettement hydrolysés.

En dissolvant ces substances dans l'eau, on a à froid émission d'acide correspondant à l'hydrolyse du nitrate.

Dans le cas de la triéthanolamine et du nitro benzyl-amino diéthanol, cette hydrolyse est presque totale : le sel mis dans l'eau est transformé presque immédiatement en base huileuse insoluble. Avec le nitrate de l'ester nitrique de nitro éphédrine, l'hydrolyse est de 10 % à 20° et devient totale à l'ébullition.

Ce fait est confirmé dans le tableau ci-dessous où j'ai porté les valeurs du pH de ces produits et des principaux nitrates d'esters nitriques d'amino-alcools que j'ai préparés :

Nitrates des esters nitriques de :	pH concentration : N/10	pH concentration : N/100	Observations
Aminoéthanol	4,7	4,9	
Méthyl aminoéthanol	4,75	5,1	
Ethyl aminoéthanol	4,75	5,0	
Propyl aminoéthanol	2,9	4,0	
Butyl aminoéthanol	4,5	4,9	
Isobutyl aminoéthanol	4,7	4,9	
Amino ₁ propanol ₂	4,6	5,0	
Diméthyl aminoéthanol	4,25	4,8	
Amino ₁ propanediol	2,85	4,05	
Meta-nitro- benzyl-aminoéthanol.	4,4	4,7	
Para nitro phényléthylamino- éthanol	4,4	4,75	
Diéthanolamine	3,7	4,2	
Triéthanolamine	1,45	2,15	
Meta nitro benzylaminodiéthanol.	2,3	2,10	
Para nitro éphédrine		3,4	2,2 après avoir porté à ébulli- tion et mesuré après refroidis- sment

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES ESTERS NITRIQUES D'AMINO-ALCOOLS

Je donnerai d'abord un rapide compte rendu des essais qui ont été effectués sur quelques amino-alcools dérivés de l'éthanolamine dont certains m'ont servi de matière première de nitration.

J'aborderai ensuite l'étude des propriétés physiologiques des esters nitriques des amino-alcools eux-mêmes.

I. — Essais effectués sur quelques amino-alcools.

Les amino-alcools dérivés de l'aminoéthanol ou colamine sont loin de présenter la même activité pharmacodynamique que les amines dont ils proviennent par substitution de $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ à l'hydrogène lié à l'azote.

Je m'en suis rapidement rendu compte par l'étude de trois amino-alcools appartenant à des séries chimiques, dont les effets sur le système nerveux doivent passer à juste titre pour particulièrement démonstratifs.

J'ai ainsi comparé :

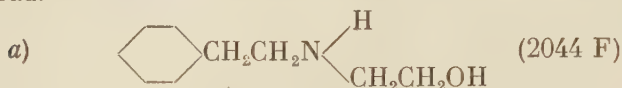
a) l'action de la phényléthyl éthanolamine (2044 F) avec celle de la phényléthylamine sympathomimétique ;

b) l'action de la phényléthyl diéthanolamine (2045 F) avec celle de la phényléthyl diéthylamine à laquelle Raymond HAMET a trouvé une activité sympatholytique ;

c) l'action de la benzyl méthanolamine (2047 F) avec celle de la benzyl triméthylamine et de la benzyltriéthylamine, ammoniums quaternaires nicotiniques et parasymphomimétiques.

Dans ces trois exemples les amino-alcools se sont montrés dépourvus d'action pharmacodynamique. La fonction alcoolique

agit dans ces exemples comme agirait une fonction acide : elle fait passer au dernier plan les propriétés neurotropes ou musculotropes de ces amines. L'explication de ce fait réside vraisemblablement dans l'un et l'autre cas dans la modification des propriétés physiques due à l'introduction d'un oxhydrile dans la molécule : il y a augmentation de la solubilité de la base dans l'eau.



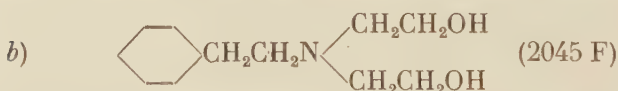
La substitution d'un radical éthanol dans la molécule de la phényléthylamine fait disparaître l'activité pharmaco-dynamique de cet amine.

Le 2044 F est sans effet tensionnel.

Il ne semble pas que cette modification soit due à l'oxhydrile car, pour autant qu'on en puisse juger d'après les résultats fragmentaires publiés par KÜLS et ROSENEMUND [68], cette disparition des propriétés sympathomimétiques aurait déjà été observée dans :



2044 F dépourvu d'activité pharmacodynamique caractéristique.

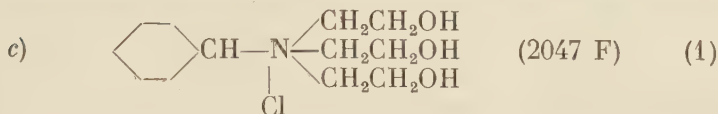


L'amine correspondant au 2045 F, la phényléthyl diéthylamine que nous avons également étudiée (2046 F) est douée de propriétés nicotiques, c'est-à-dire que son administration est suivie d'hypertension, de polypnée, dû en partie à la stimulation des neurones du système ganglionnaire de relais végétatif et en partie à l'adrénalisosécrétion de la glande à sécrétion interne médullo-surrénale.

D'après Raymond HAMET [69], elle aurait la propriété d'inverser les effets hypertenseurs de l'adrénaline : il ne m'a pas été donné d'observer ce fait dans la seule expérience qui a pu être faite avec l'échantillon du produit dont je disposais.

L'administration du 2045 F n'est suivie d'aucun effet marquant, cet amino-alcool paraissant dépourvu d'action ganglionnaire et.

ne modifiant aucunement la réaction de l'animal à l'adrénaline.



On sait que les bases quaternaires simples manifestent généralement des propriétés parasymphomimétiques, nicotiniques et curarisantes propres à la choline et à l'acétylcholine.

En fait LUCHSINGER a décrit en 1883 les propriétés muscariniques du triméthyl benzylammonium tandis que suivant HUNT [70] l'hydrate du triéthyl benzylammonium serait doué de propriétés nicotiniques paralysantes.

La comparaison avec la benzyl méthanolamine montre que l'introduction de fonctions alcooliques enlève chez le 2047 F les propriétés physiologiques manifestées par ses homologues pour des doses correspondantes.

II. — Propriétés des esters nitriques d'amino-alcools.

A. — Généralités sur l'action des dérivés nitrés en thérapeutique.

Les nitrites, les esters nitreux et les nitrates organiques diminuent le tonus des muscles artériels et de ce fait provoquent une chute importante de la pression sanguine. Ils sont utilisés dans le traitement des spasmes artériels, de l'angine de poitrine et dans différents types d'hypertensions sanguines.

Ce groupe comprend les nitrites inorganiques (NaNO_2), les esters nitreux volatils (nitrite d'amyle, nitrite d'éthyle) et certains nitrates organiques, nitroglycérine (trinitrine), tétranitrate d'érythrol, hexanitrate de mannitol.

Suivant la théorie classiquement admise, ces substances libéreraient des ions NO_2 dans l'organisme.

L'effet vasodilatateur est périphérique. Il est prédominant dans le territoire vasculaire cutané de la face mais s'étend à l'ensemble de la peau ; les capillaires du cerveau, des coronaires

(1) Préparé par l'action du chlorure de benzyle sur la triéthanolamine en quantités équimoléculaires F : 85-86.

Dosage de Cl (VOLHARD) :

Trouvé : 12,83 calculé : 12,86
12,88

sont dilatés, ceux du poumon sont plus faiblement influencés.

C'est la rapidité et la durée de l'action qui constitue la principale différence entre les divers membres du groupe. Le tableau suivant, emprunté à SOLLMANN, a été établi suivant les données recueillies par MATTHEW chez l'homme :

	Dose (voie buccale)	Durée de la chute (minut.)	Chute maxi- mum (minut.)	Retour à la normale (minut.)	Chute en mm.
Nitrite de sodium.....	120-160 mgr.	5	15	60-120	32
Nitroglycérine	120-160 mgr.	1	5	30	25-30
Erythrol tetranitrate...	30- 60 mgr.	5	22	5-6 h.	35
Nitrate d'amyle.....	180 mgr. (inhalation)	1	3	7	15

B. — Esters nitriques des amino-alcools.

Les propriétés pharmacodynamiques des esters nitriques des amino-alcools ont été jusqu'à présent très peu étudiées, les seuls documents que l'on possède se limitant à une mention faite par WEINHAGEN [71] au sujet des effets exercés sur le cœur de grenouille par un corps que l'on suppose être l'ester nitrique du diméthyl aminoéthanol et à l'étude pharmacodynamique des esters nitriques ou nitreux de la choline.

L'intérêt présenté par cette dernière amine, la pseudo muscarine, et les controverses auxquelles ont donné lieu sa structure et son identité présumée avec le poison de l'amanite muscaria, méritent que l'on s'arrête brièvement sur ce dernier sujet.

L'estérification de la choline — faiblement active par elle-même — soit par des acides gras, acétylcholine, soit par certains acides inorganiques, conduit à des dérivés dont l'activité considérable s'explique par la faculté qu'ils ont de se substituer dans l'organisme à l'effet médiateur chimique hormonal que représente l'acétylcholine tissulaire.

La nitrocholine ou ester nitrique de la choline :



a été étudiée par DALE [72] qui l'a trouvée aussi active sur la pression que l'acétylcholine elle-même ainsi que par HUNT et RENSHAW [73].

J'ai pu vérifier cette activité : des doses de 1 à 10 γ par kilogramme provoquent des hypotensions considérables.

La chute de pression provoquée par la nitrocholine est, comme, celle de l'acétylcholine, totalement empêchée par une injection préalable de sulfate d'atropine (2 mgr. par kgr.). Comme je l'indiquerai plus loin, c'est là un caractère qui la distingue entièrement des esters nitriques des alcools aliphatiques et des amino-alcools dont l'amine est primaire, secondaire ou tertiaire.

L'ester nitreux de la choline, appelé aussi pseudo muscarine :



a été obtenu en 1877 par SCHMIEDBERG et HARNACK par l'action de l'acide nitrique sur la choline. Il fut faussement identifié à cette époque avec le poison de « l'amanite tue mouche », la muscarine, précédemment découvert par SCHMIEDBERG et KOPPE [1]. Cette identité a été de bonne heure mise en doute par BOEHM et par MEYER. EWINS, en préparant l'ester nitreux de la choline à l'état pur, et DALE et EWINS [75], en étudiant ses propriétés ont définitivement éclairé la question.

L'ester nitreux de la choline aurait la même activité que la nitrocholine.

C. — Effets hypotenseurs des esters nitriques des Alkyl amino-éthanol.

L'activité hypotensive de la choline et de l'acétylcholine est étroitement liée à la présence d'une fonction ammonium quaternaire :

- I. $\text{HO.CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
- II. $\text{HO.CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$
- III. $\text{HO.CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)^3$
- IV. $\text{HO.CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)^3\text{OH}$
- V. $\text{CH}_3\text{COO.CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
- VI. $\text{CH}_3\text{COO.CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
- VII. $\text{CH}_3\text{COO.CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)^2$
- VIII. $\text{CH}_3\text{COO.CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)^3\text{OH}$

(1) Les recherches de KÖGL et de ses collaborateurs [74] ont depuis lors établi la constitution réelle de la muscarine qui serait une oxo oxy pentyl triméthylammonium, vraisemblablement :



La colamine (I) et l'oxyéthyl méthylamine (II) sont sans action, ou même légèrement hypertensives ; le diméthyl amino-éthanol (III) est moins hypotenseur que la choline (IV).

L'action hypotensive de l'acétyl éthanolamine (V) est le 1/2000, celle de l'acétyl éthanolméthylamine (VI) le 1/500 et celle de l'acétyl éthanoldiméthylamine (VII) le 1/50 de celle présentée par l'acétylcholine (VIII) [76] [77].

L'on pouvait donc s'attendre à ce qu'il en fut de même dans la 3^e série de termes homologues que représentent la nitrocholine (XII) et les esters nitriques d'amino-alcools que j'ai préparés :

IX. $\text{NO}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2054 F)

X. $\text{NO}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3, \text{NO}_3\text{H}$ (2055 F)

XI. $\text{NO}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{NO}_3\text{H}$ (2101 F)

XII. $\text{NO}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}$ nitrocholine.

En réalité il n'en est pas ainsi. Les deux termes les plus actifs sont représentés par les dérivés à fonction ammonium quaternaire (XII) et à fonction amine primaire (IX), les deux autres étant nettement moins efficaces.

Cette irrégularité apparente s'explique aisément, si l'on considère que ces corps ne forment pas un groupe pharmacodynamique homogène, mais appartiennent à deux classes bien distinctes. Alors que la nitrocholine (XII) se rattache à l'acétylcholine et aux poisons parasympathomimétiques, les nitrates des esters nitriques de l'aminoéthanol (IX), du méthyl aminoéthanol (X) et du diméthyl aminoéthanol (XI) doivent être apparentés aux nitrites et aux esters nitriques vaso-dilatateurs.

L'atropine, poison paralysant du parasympathique, permet du reste de discriminer aisément ce qui appartient à l'un et à l'autre de ces mécanismes. Si elle s'oppose, en effet, totalement aux effets hypotenseurs provoqués par l'acétylcholine et la nitrocholine, elle ne modifie aucunement les effets tensionnels de la trinitrine et des nitrates des esters nitriques des amino, méthylamino et diméthyl aminoéthanol.

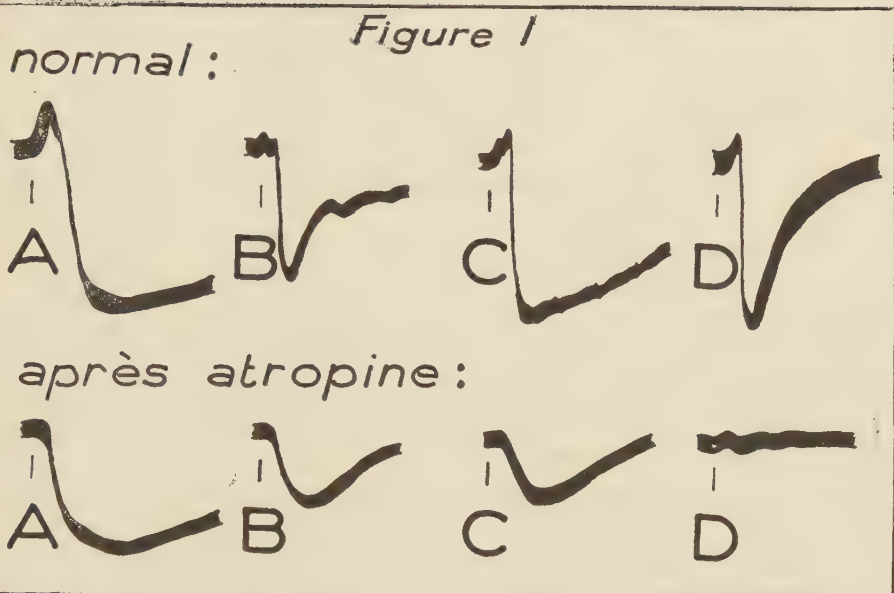


FIGURE 1.

**Effets hypotenseurs des esters nitriques des éthanolamines.
Action de l'atropinisation.**

En haut : tracés tensionnels recueillis sur le chien chloralosé normal.

En bas : tracés recueillis sur l'animal préalablement traité par une injection intra-veineuse de sulfate d'atropine (2 mgr. par kgr.).

A	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2054 F	0,1 mgr. par kgr.
B	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2055 F	1 mgr. par kgr.
C	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2101 F	1 mgr. par kgr.
D	$(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$	2137 F	0,01 mgr. par kgr.

L'atropine supprime l'hypotension produite par l'ester nitrique de la choline (D), comme elle paralyse les effets de l'acétylcholine. Elle ne s'oppose ni à l'action hypotensive de l'ester nitrique de l'éthanolamine ni à celle des esters des amines secondaires et tertiaires voisines.

Je donne ci-après les propriétés particulières à chacun des nitrates des esters nitriques d'amino-alcools que j'ai préparés.

Afin d'alléger le texte, je ne mentionnerai, par la suite, que les esters nitriques eux-mêmes. Mais, il est bien entendu que chacun d'eux a été essayé sous forme de nitrate.

**D. — Propriétés de l'ester nitrique
de l'aminoéthanol $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2054 F)**

Ce produit, décrit pour la première fois en 1929 dans un brevet de la Société Nobel, possède une très grande activité pharmacodynamique qui n'avait pas été signalée jusqu'à présent.

Bien qu'il soit difficile de fixer des chiffres — car la sensibilité des différents animaux aux dérivés nitrés varie beaucoup avec les individus —, on peut dire que ce produit est fréquemment *hypotenseur* par voie veineuse à la dose de 10 γ par kilogramme et qu'il l'est *toujours* à la dose de 100 γ , soit $\frac{1}{10}$ de milligramme.

Les résultats des essais sont portés sur le tableau général de la page 95.

Par voie sous-cutanée, l'abaissement de la pression est de 20 à 40 % de la pression initiale. La durée de l'hypotension est supérieure à huit heures ; chez le lapin éveillé, par voie sous-cutanée, la pression était revenue à sa valeur initiale après 24 heures.

Le 2054 F se montre aussi beaucoup plus actif et son action est beaucoup plus durable que celle des dérivés nitrés ou nitreux connus. C'est ce qui ressort bien : d'une part des figures II, III où l'on a comparé son action à celle de l'acétylcholine, du nitrite de soude et de la trinitrine chez le chien chloralosé en faisant varier les doses et les voies d'accès (sous-cutanée et buccale) ; d'autre part, de la figure IV où son action a été comparée par voie sous-cutanée à l'acétylcholine et à la trinitrine chez le lapin éveillé.

On a suivi l'action du 2054 F sur le volume splénique et rénal, sur le débit sanguin à travers la carotide (technique de Gomori) et à travers la patte postérieure (mesure de l'écoulement du sang à partir de l'extrémité périphérique de la veine fémorale). On constate, comme on devait s'y attendre, que l'hypotension voile régulièrement les réactions de vasodilatation.

En revanche, on a bien mis en évidence le mécanisme périphérique de l'action vasodilatatrice de l'ester nitrique de l'amino-

éthanol par l'expérience suivante : si chez le chien chloralosé, dont le débit sanguin à travers la veine fémorale est enregistré, on injecte dans l'artère correspondante une faible dose de 2054 F., on assiste immédiatement à une augmentation considérable de flux sanguin à travers la patte.

Enfin, je signalerai qu'à la suite de l'hypotension provoquée par le 2054 F., on a constaté que les réflexes hypertenseurs d'origine sino-carotidienne déclenchés par l'occlusion de la carotide sont déprimés régulièrement et d'une manière précoce : d'où le peu d'importance, avec ce dérivé, des phénomènes réflexes de tachycardie ou de polypnée.

E — Propriétés des esters nitriques d'amino-alcools dérivés de l'aminoéthanol.

J'ai donné dans la première partie de ce travail (chapitres I et II) la préparation et les caractéristiques d'un certain nombre d'esters nitriques d'alkyl et d'aryl-alkyl amino-alcools dérivés de l'aminoéthanol.

Ces corps sont, en général, moins actifs que le 2054 F. lui-même, à l'exception de certains esters nitriques d'aryl-alkyl amino-alcools.

Les comparaisons précises entre leurs activités respectives sont difficiles à faire sur un même chien endormi en raison de la durée des effets produits, de certains phénomènes d'accoutumance et parce que l'hypotension observée n'est pas proportionnelle à la dose injectée.

Aussi a-t-on effectué plusieurs essais avec des animaux éveillés (lapins ou chiens) afin de fixer d'une manière plus précise l'étendue et la durée de l'action.

J'ai étudié dans ces conditions la variation des effets hypotenseurs observés avec les esters nitriques d'amino-alcools dérivés de l'aminoéthanol, lorsque l'on fait varier dans leur molécule, premièrement, la nature de la fonction amine, deuxièmement, la nature de la fonction alcool et enfin, le nombre des fonctions alcooliques estérifiées.

I. — Influence de la nature de la fonction aminé.

a) Amines secondaires.

Les propriétés des esters nitriques d'amino-alcools à fonction amine secondaire dérivés du 2054 F. sont portées sur le tableau général de la page 95 où l'on a inscrit :

- la constitution chimique des corps ;
- les résultats obtenus chez le lapin éveillé (voie sous-cutanée, dose unique : 10 mgr. par kgr.), chez le chien chloralosé (voie intra-veineuse) ;
- les toxicités chez la souris (voie sous-cutanée).

Au point de vue quantitatif, on observe d'abord une grande différence entre les activités des esters nitriques de l'aminoéthanol (2054 F.) et du méthyl aminoéthanol (2055 F.) : quelles que soient les conditions expérimentales choisies, le dérivé méthylé est beaucoup moins actif (cf. figures I et IV).

Injectés par voie veineuse au chien chloralosé, certains des homologues supérieurs du 2055 F. montrent une plus forte action que ce dernier ; c'est le cas de l'ester nitrique de l'éthyl aminoéthanol (2056 F.) et du propyl aminoéthanol (2131 F.).

Il est assez curieux de constater que cette propriété est beaucoup moins manifeste lorsqu'on a recours à des voies d'introduction différentes. Administrées par voie sous-cutanée au chien chloralosé, 10 mgr. — qui représentent une dose très efficace avec le 2054 F. — ne provoquent avec le 2056 F. qu'une dénivellation fugace et de peu d'amplitude. La même dose est souvent sans action chez le lapin éveillé.

Les esters nitriques d'alkyl amino-alcools à poids moléculaire plus élevé (butyl, isobutyl, isoamyl), sont moins actifs que les précédents quand on les injecte par voie veineuse au chien chloralosé. Introduits par voie sous-cutanée, ils ne sont pas actifs.

Les esters nitriques des *aryl alkyl* aminoéthanol à fonction amine secondaire, sont beaucoup *plus actifs* que les esters nitriques des *alkyl* amino-alcools.

On a étudié spécialement l'ester nitrique du *para nitro phényl éthyl aminoéthanol* (2053 F.) et du *para nitro benzyl aminoéthanol* (2050 F.).

On a effectué sur le 2053 F. de nombreux essais et l'on pour-

rait, à propos de ce composé, répéter à peu près tout ce qui a été mentionné plus haut au sujet du 2054 F.

Introduit par voie veineuse à la dose de 1 ou 2 mgr. par kilogramme le 2053 F. exerce une action hypotensive qui s'établit rapidement et se montre très durable. Dans quatre expériences sur le chien chloralosé, elle atteint 15 à 50 mm. de Hg, soit 20 à 40 % de la pression initiale, avec parfois un bref crochet, plus profond immédiatement après l'injection.

Par voie veineuse, l'action dure 30 minutes et plus ; par voie sous-cutanée, elle dure plus de 8 heures.

Si les doses minima actives sont environ 10 fois plus élevées pour l'ester nitrique du para nitro phényl éthyl aminoéthanol (2053 F.) que pour l'ester nitrique de l'aminéthanol (2054 F.) lorsqu'on compare leurs effets par voie veineuse, leur efficacité et la durée de leur action sont du même ordre quand cette comparaison est faite par voie sous-cutanée (cf. figure II).

La marge d'action est considérable parce que, au delà d'un certain seuil, le produit ne manifeste plus d'effet tensionnel. L'étude électro-cardiographique ne révèle aucune atteinte cardiaque, 25 et 50 mgr. par kilogramme sont tolérés sans trouble.

L'ester nitrique du benzyl aminoéthanol (2050 F.) agit comme le 2053 par voie intra-veineuse, mais par voie sous-cutanée chez le lapin éveillé la durée de son action est beaucoup plus brève (cf. figure IV).

b) Amines tertiaires.

La présence d'une fonction amine tertiaire n'est pas favorable à l'activité pharmacodynamique des esters nitriques.

L'ester nitrique du diméthyl aminoéthanol (2101 F.), relativement actif par voie intra-veineuse chez le chien chloralosé, ne l'est pas par voie sous-cutanée chez le lapin éveillé (fig. IV).

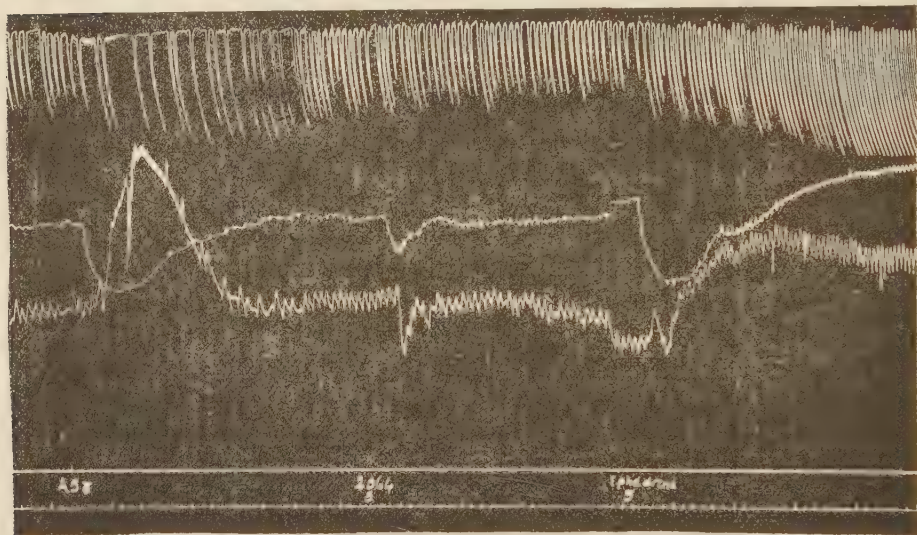
L'ester nitrique du diéthyl aminoéthanol (2110 F.) n'a pas montré d'activité.

II. — Influence de la nature de la fonction alcool.

Le remplacement de la fonction alcool primaire par une fonction alcool secondaire n'est pas favorable à l'activité ; l'ester nitrique de l'aminopropanol₂ (2100 F.) est, par voie intra-veineuse, moins actif que l'ester nitrique de l'aminéthanol (2054 F.)

par voie sous-cutanée chez le lapin éveillé, il est pratiquement sans action (fig. IV).

L'ester nitrique de la para nitro éphédrine (2064 F.) est également dépourvu d'activité. Son action a été comparée à celle de l'adrénaline et de l'éphédrine.



**Ester nitrique de la para nitro éphédrine racémique (2064 F).
Comparaison avec l'adrénaline et l'éphédrine.**

Chien endormi au chloralose. Enregistrement des mouvements respiratoires (en haut) du volume rénal (2^e ligne) et de la pression carotidienne (tracé inférieur).

Temps de 10 en 10 secondes.

L'animal reçoit successivement en injection dans la veine saphène 10 mgr. par kgr. de chlorhydrate d'adrénaline, 5 mgr. par kgr. de 2064 F et 5 mgr. par kgr. d'éphédrine.

Le 2064 F ne provoque pas d'effets tensionnels analogues à ceux de l'éphédrine et son administration n'est suivie ni de vaso-constriction périphérique ni d'une polypnée d'origine centrale.

III. — Influence du nombre des fonctions alcools.

On connaît les propriétés hypotensives de certains esters nitriques de polyols (trinitrine, tétranitrate d'érythrol, hexa-nitrate de mannitol). On pouvait donc penser que les esters nitriques des amino-polyols posséderaient eux aussi une activité hypotensive intéressante.

Les quelques essais qui ont été faits n'ont pas permis de confirmer pleinement cette supposition.

L'ester nitrique de l'aminopropanediol (2103 F.) présente peu d'activité ; par ailleurs, il est relativement toxique.

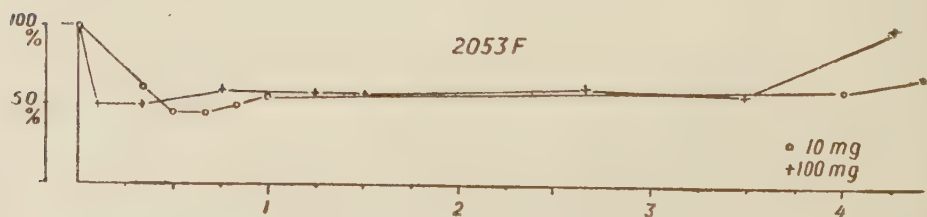
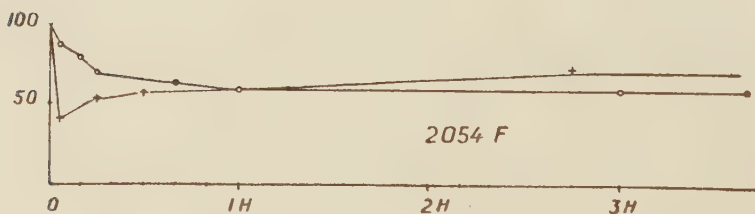
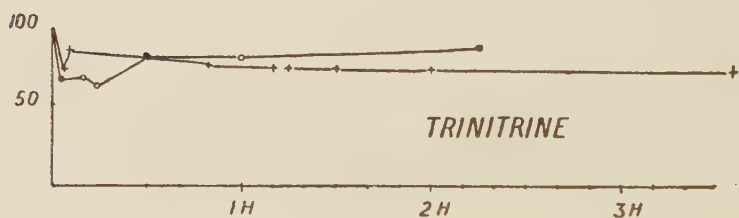
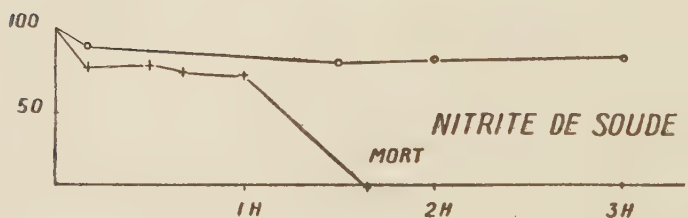
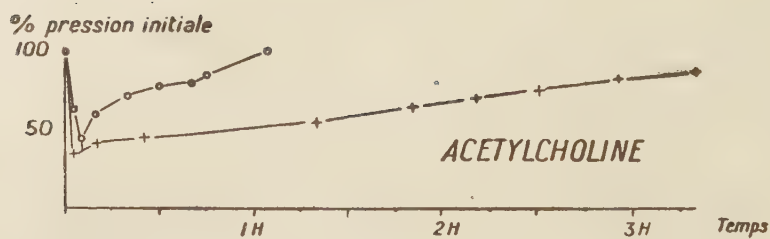
Quant aux esters nitriques de l'amino diéthanol (2117 F.) et de l'amino triéthanol (2126 F.), ils ont montré une activité faible chez le lapin plus marquée chez le chien (en particulier par voie sous-cutanée et buccale).

Le tableau général, ci-après, donne l'ensemble des résultats.

TABLEAU GÉNÉRAL

Nitrates d'esters/Nitriques d'amino-alcools	Lapin éveillé 10 mg/kg sous-cutanée		Chien chloralosé intra-veineuse mg/kg		Souris sous-cutanée
	Hypoten- sion %	Durée	Dose active	Durée	Toxicité g. par 20 gr.
<i>Dérivés de l'amino éthanol</i>					
Amine Primaire					
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2054 F.)	25-40	> 8 h.	0,01-0,10	+++	0,025-0,050
Amines II					
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2055 F.)	25	1 h.	1	+	0,050-0,100
$\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2056 F.)	0-10	1/2	0,10	++	0,050-0,100
$\text{C}_3\text{H}_7\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2031 F.)	0	0 h.	0,10	++	0,020-0,050
$\text{C}_4\text{H}_9\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2133 F.)	10	2 h.			0,010-0,020
iso $\text{C}_4\text{H}_9\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2135 F.)	10	2 h.			0,020-0,050
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2108 F.)	20	2 h.			0,005-0,010
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2107 F.)					0,010-0,020
$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$					
 (2050 F.)	20-40	> 2 h.	1	+++	0,010-0,025
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$					
 (2053 F.)	30-45	> 8 h.	1	+++	0,010-0,025
Amines III					
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2101 F.)	0	0	0,5	+	0,010-0,020
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2110 F.)	0	0	10	+	0,010-0,020
<i>Dérivés de l'amino propanol</i>					
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CHONO}_2\text{CH}_3$ (2100 F.)	0	0	2	+	0,025-0,050
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CHONO}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2$ (2103 F.)	20	1	0,2	+	0,005-0,010
<i>Dérivés de la di et triéthanolamine</i>					
$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2)_2$ (2117 F.)	0	0	10	+	0,010-0,020
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ONO}_2)_3$ (2126 F.)	0	0	1	++	

Figure II

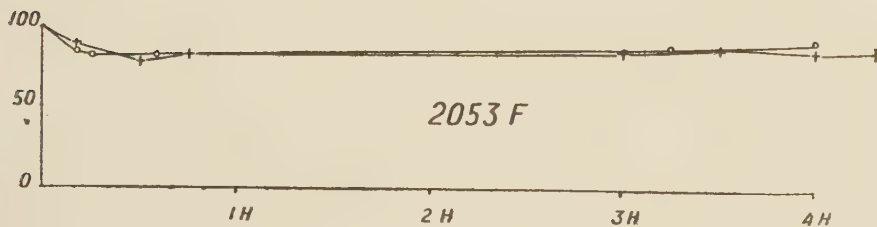
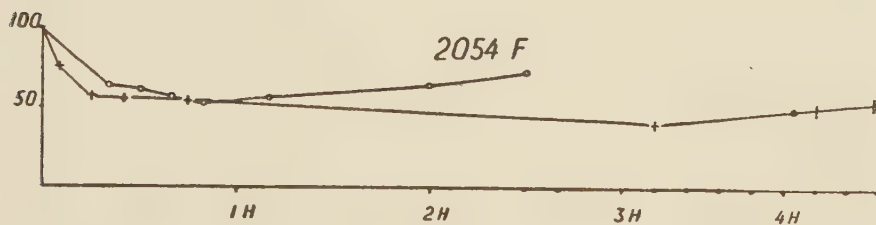
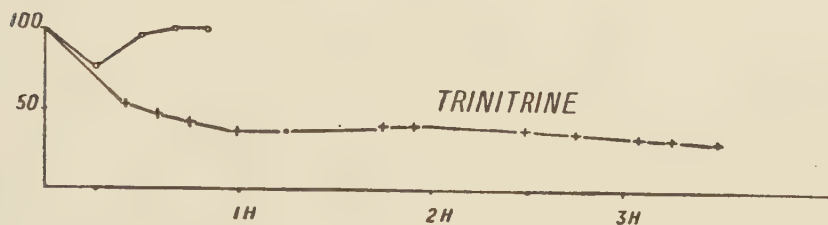
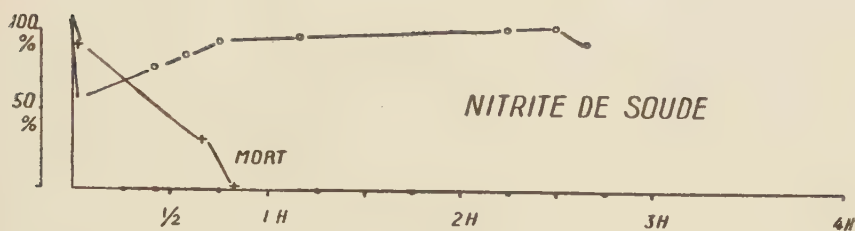


Effets Hypotenseur - Chien chloralésé voie sous cutanée -

dose •• 10 mg / Kg

+ 100 mg / Kg

Figure III

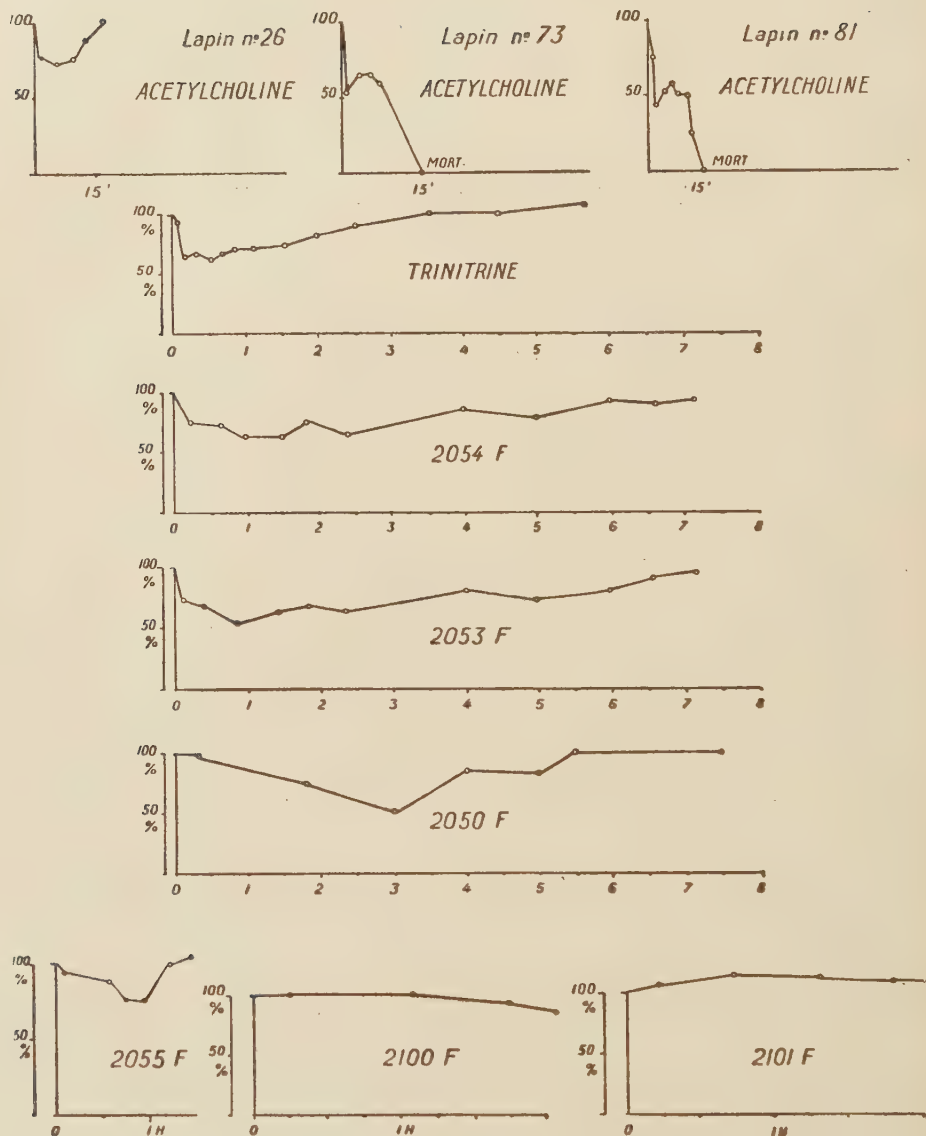


Effet Hypotenseur - Chien chloralosé voie buccale -

dose: °° 10 mg / Kg

♦♦ 100 mg / Kg

Figure IV



Effet Hypotenseur - Lapin éveillé -

Voie sous cutanée

dose: 10 mg par Kg

CONCLUSIONS

Ce travail constitue une contribution à l'étude de la nitration des amino-alcools.

Cette question avait fait l'objet jusqu'à présent d'un nombre très restreint de travaux, parmi lesquels on peut citer les brevets pris sur la nitration de l'aminoéthanol et ses dérivés, de l'éphédrine, et les études publiées sur les esters nitreux et nitriques de la choline.

J'ai repris la méthode décrite dans un brevet de la Société Nobel pour la nitration de l'aminoéthanol et j'ai étendu son application à des amino-alcools possédant une fonction alcool secondaire et aussi à ceux possédant une fonction alcool tertiaire, dont on connaît les difficultés plus grandes d'estérification.

J'ai préparé, ensuite, une série d'esters nitriques d'amino-alcools à fonction amine secondaire, dérivés de l'aminoéthanol, par substitution d'un radical alkyl de poids moléculaire croissant (méthyl, éthyl, propyl, butyl, isobutyl, isoamyl) à l'hydrogène de l'amine.

En substituant deux radicaux méthyl, j'ai obtenu l'ester nitrique du diméthyl aminoéthanol, à partir duquel j'ai très facilement préparé le chloroaurate de nitrocholine déjà décrit, mais obtenu d'une manière beaucoup moins simple.

La nitration des benzyl et phényl éthyl aminoéthanols m'a permis de confirmer les résultats obtenus par INGOLD et ses collaborateurs pour la nitration des benzyl et phényl éthylamine. Lorsque l'azote de l'amine est en α par rapport au noyau aromatique, la nitration s'effectue principalement en méta ; si cet azote est en α , la nitration a lieu surtout en para.

Le même phénomène a été constaté en nitrant l'éphédrine (fonction amine en β , nitration en para) et l'isoéphédrine (fonction amine en α , nitration en méta).

Un essai de nitration peut donc aider à fixer la constitution

d'un corps. Appliqué à l'éphédrine, à l'époque où l'on cherchait à déterminer la formule de ce corps, un tel essai aurait contribué à lever les doutes qui subsistèrent un certain temps sur la position de la fonction amine dans la chaîne latérale.

J'ai nitré séparément l'éphédrine et la pseudo-éphédrine en fixant l'acide nitrique, non seulement sous forme de dérivé nitré dans le noyau, mais aussi sous forme d'ester nitrique de l'alcool.

On pouvait penser que dans cette opération on obtiendrait, à partir de l'un ou l'autre des deux isomères le même produit de nitration en raison de la facilité avec laquelle ceux-ci s'isomérisent l'un dans l'autre, notamment par acétylation.

En fait, on a trouvé deux produits dont les propriétés sont très voisines, mais qui, saponifiés par la soude dans les mêmes conditions, ont conduit à des corps différents. Les caractéristiques de ceux-ci semblent confirmer l'hypothèse faite antérieurement, d'après laquelle les fonctions amine et alcool seraient plus rapprochées dans la pseudo éphédrine que dans l'éphédrine.

Dans la deuxième partie de mon travail, j'ai cherché à définir la « stabilité » des esters nitriques d'amino-alcools que j'avais préparés, c'est-à-dire, leur aptitude plus ou moins grande à résister à la décomposition sous l'action de la chaleur.

En m'inspirant des travaux faits sur la stabilité des nitro-celluloses et notamment ceux relatifs au coefficient d'échange, j'ai mesuré la quantité d'acide libérée par les esters nitriques d'amino-alcools au cours de chauffage dans l'eau à l'ébullition.

La courbe d'émission acide, obtenue pour chaque composé, traduit un phénomène lié directement à la décomposition et permet de classer les esters nitriques les uns par rapport aux autres, du point de vue de la stabilité.

Un certain nombre de conclusions intéressantes peuvent être tirées de l'examen de ces courbes :

1° Influence de la nature de l'amine et de la nature de l'alcool : la stabilité va en décroissant dans l'ordre primaire, secondaire, tertiaire ;

2° Esters nitriques des alkyl amino-alcools dérivés de l'amino-éthanol : la stabilité décroît, en général, lorsque le poids moléculaire du radical alkyl lié à l'azote augmente ;

3° Esters nitriques des nitro aryl alkyl aminoéthanol : la

stabilité n'est pas influencée par la position en ortho, méta, ou para du dérivé nitré dans le noyau. Elle va en croissant au fur et à mesure que l'on écarte l'azote aminé du noyau aromatique.

L'étude des propriétés pharmacodynamiques des esters nitriques de amino-alcools qui, à l'exception des travaux sur l'ester nitrique de la choline, n'avait pas encore été faite, a fait l'objet de la troisième partie de ce travail.

On a trouvé que l'injection par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou buccale de certains esters nitriques d' amino-alcools provoquait chez l'animal des hypotensions qui, pour certains dérivés, ont été notables et durables.

Le mécanisme, par lequel s'établit cette hypotension, est différent de celui qui a été constaté pour l'acétylcholine et la nitrocholine : ces derniers composés agissent comme paralysants du système parasympathique et une injection préalable de sulfate d'atropine empêche totalement leur action.

Au contraire, la chute de pression provoquée par les esters nitriques des amino-alcools que j'ai préparés n'est nullement empêchée par l'atropine : les esters agissent comme les nitrites inorganiques (nitrite de soude) ou les esters nitreux ou nitriques organiques (nitrite d'amyle, trinitrine), par vaso-dilatation périphérique.

L'action hypotensive est variable suivant les dérivés. Elle s'est montré particulièrement remarquable pour les esters nitriques du para nitro phényl éthyl aminoéthanol (2053 F.) et de l' amino-éthanol (2054 F.).

Ce dernier composé qui est le plus simple et paraît le plus actif, donne par voie sous-cutanée un abaissement de pression de 20 à 40 % de la pression initiale ; la durée de l'hypotension est supérieure à 8 heures. Son action, comparée à celle des autres hypotenseurs connus (acétylcholine, nitrite de soude, trinitrine) s'est montrée plus importante et plus durable. Aussi n'est-il pas interdit de penser que ce corps sera susceptible d'applications thérapeutiques intéressantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. STRECKER. — Ann. 1862, 123, 353.
2. BABO HIRSCHBRUNN. — Ann. 1852, 84, 10.
3. LIEBREICH. — Ann. 1865, 134, 29.
4. GUGGENHEIM. — *Die Biogene Amine*, 1940, p. 84.
5. OLIVER et SHAEFFER. — *J. Physiol.*, 1894, 16, 1 ; 1895, 18, 230.
6. SCYMINOVITZ. — *Bl. int. Acad. Cracovie Cl. Sc. med. Naturelles*, 1895, 56.
7. TAKAMINE. — Ann. *J. Pharm.*, 1901, 73, 523 ; *Therapeutic Gazette*, 1901, 25, 221.
8. NAGAI. — *Pharm. Ztg.*, 1887, 32, 700.
9. SPATH et GOHRING. — *Monatsch.*, 1920, 41, 319.
10. FOURNEAU. — *C. R.*, 1904, 138, 766.
11. EINHORN. — Ann. 1909, 371, 125.
12. NAOUM et SOMMERFELD. — (Dynamit A. G. Nobel) *D. R. P.*, 514-955-516-284-517-832, décembre 1929.
13. *B. P.*, 350-293 ; 357-581 ; 358-157, juillet 1930.
14. HERZ. — *D. R. P.*, 630-079 ; C. 1936, II, 1102.
15. SCHMIEDEBERG et HARNACK. — *Arch. exp. Path. Pham.*, 1877, 6, 101.
16. EWINS. — *Bioch. J.*, 1914, 8, 209.
17. SCHMIDT et WAGNER. — Ann. 1904, 337, 37.
18. HOFFMANN. — *B.*, 1911, 44, 1766.
19. DALMER et OBERLIN (MERCK). — *D. R. P.*, 511-469 ; *D. R. P.*, 521-729, C. 1931, 1361.
20. KESZTYUS et WENT. — *Arch. f. Exp. Path.*, 1941, 198, 338.
21. GOSS, INGOLD, WILSON. — *Chem. Soc.*, 1926, 129, 2440.
22. GOSS, HANHART, INGOLD. — *Chem. Soc.*, 1927, 130, 250.
23. CALLIÈS. — *Ephédrine et pseudo-éphédrine*. Thèse Marburg, 1912.
24. KNORR et MATTHES. — *B.*, 1898, 31, 1069.
25. MATTHES. — Ann. 1901, 315, 110.
26. WEDEKING. — Ann. 1929, 471, 73.
27. HORNE et SCHRINER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 2925.

28. GABRIEL. — *B.*, 1917, 50, 807.
29. HENRY. — *B.*, 1900, 33, 3169.
30. KNORR. — *B.*, 1899, 32, 760.
31. FOURNEAU. — *Add. D. R. P.*, 9526.
32. ING et ROBINSON. — *J. Chem. Soc.*, 1926, 128, 1555.
33. INGOLD et WILSON. — *J. Chem. Soc.*, 1927, 130, 810.
34. VORLANDER et SIEBERT. — *B.*, 1919, 52, 283.
35. BRAUN et SIEBERT. — *B.*, 1912, 45, 2059.
36. GABRIEL et STELZNER. — *B.*, 1896, 29, 2385.
37. I. G. FARBEN INDUSTRIE. — *D. R. P.*, 538-456 ; *C. A.*, 32, 26.
3119.
38. BARBIÈRE. — *Bl.*, 1940, 7, 623.
39. HOLLEMAN. — *R.*, 1914, 33, 23 et *R.* 1915, 34, 263.
40. BAKER et INGOLD. — *J. Chem. Soc.*, 1926, 129, 2462.
41. BECKER. — *B.*, 1882, 15, 2090.
42. GABRIEL, JANSEN. — *B.*, 1891, 24, 3092.
43. ALWAY. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1902, 24, 1062.
44. RAMART-LUCAS. — *Traité de Chimie organique de Grignard*,
t. II, p. 64.
45. CLIFFORD (WING-FOOT C^o). — *A. P.*, 2140, 259, déc. 1938 ; *C.*
1939, 1, 4123.
46. DARZENS. — *C. R.*, 1911, 152, 1316.
47. BRAUN. — *B.*, 1912, 45, 1277.
48. HOLLEMAN. — *R.*, 1915, 34, 261.
49. KASANOW et KITSCHIKINA. — *Chem. J. Ser. A. J. Allg. Chem.*,
1935, 5, 67, 1342 ; *C.* 1936, 11, 1534.
50. EMDE et SPAENHAUER. — *Helv. Chim. Acta*, 1930, 13, 3.
51. MANSKE et JOHNSON. — *Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 580.
52. EMDE et RUNNE. — *Arch. Pharmac.*, 1911, 249, 354-371.
53. FOURNEAU. — *J. Pharm. Chim.*, 1904, 20, 481.
54. FOURNEAU. — Les amino-alcools. *Traité de Chimie organique*
de Grignard, t. XII, p. 550.
55. FOURNEAU (Rhône, Poulenc). — *B. F.*, 659-882 C., 1929, 11,
2500.
56. LOEW. — 1890, 23, 289.
57. EBERHARD. — « Über éphédrin und verwand te verbindun-
gen ». Thèse Marburg, 1914, p. 71.
58. ADAMS et SHRINER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 45, 2171 :
Organic Syntheses, coll., vol. 1, 452.
59. ORGANIC SYNTHESSES. — *Coll.*, vol. 1, 481.
60. FOURNEAU et PUYAL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1922, 31, 424.
61. FOURNEAU et KANAO. — *Bull. Soc. Chim.*, 1924, 35, 614.
62. ORGANIC SYNTHESSES. — *Coll.*, vol. 1, 422.

63. VIEILLE. — *Mém. des Poudres*, 1926, 22, 307.
 64. WILL. — *Z. Angew. Chemie*, 1902, 743.
 65. ROBERTSON et NAPPER. — *J. Chem. Soc.*, 1907, 91, 761.
 66. VENNIN, BURLOT et LÉCORCHÉ. — *Les Poudres et Explosifs*,
p. 391.
 67. DESMAROUX. — *Mém. des Poudres*, 1939, 29, 134.
 68. KULZ et ROSENMUND. — *Arch. Path.*, 1936, 181, 135.
 69. RAYMOND-HAMET. — *Bull. Acad. Méd.*, 5^e série, 1937, 118, 178.
 70. HUNT. — *J. Pharm. and Exp. th.*, 1926, 28, 367.
 71. WEINHAGEN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, 42, 1670.
 72. DALE. — *J. Pharm. And. Exp. th.*, 1914, 6, 147.
 73. HUNT et RENSHAW. — *J. Pharm. and Exp. th.*, 1925, 25,
315.
 74. KOGL, DUISBERG et ERXLEBEN. — *Ann.* 1931, 489, 156.
 75. DALE et EWINS. — *J. Physiol.*, 1914, 48, XXIV, Proc.
 76. WITANOWSKI. — *Ber. ges. Physiol., und exp. Pharm.*, 1925,
32, 675.
 77. STHELE, MELVILLE et OLDHAM. — *J. Pharm. and Exp. th.*,
1936, 56, 473.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

PREMIÈRE PARTIE

Nitration d'amino-alcools.

CHAPITRE PREMIER. — *Nitration d'alkyl amino-alcools. Généralités.*

Partie expérimentale	16
Esters nitriques d'amino-alcools à fonction alcool primaire	16
Esters nitriques d'amino-alcools à fonction alcool secondaire	22
Esters nitriques d'amino-alcools à fonction alcool tertiaire	22

CHAPITRE II. — *Nitration d'aryl-alkyl amino-alcools.*

Généralités	24
Partie expérimentale	26
1° Nitration du benzyl aminoéthanol et du benzylaminodi- éthanol	26
Préparation et nitration des benzyl-aminoéthanols	35
2° Nitration des phényl-éthyl aminoéthanol et diéthanol	45
Préparation et nitration des nitro-phényl éthyl aminoéthanols	49
3° Nitration du phényl propyl aminoéthanol	54

CHAPITRE III. — *Nitration de l'éphédrine, de la pseudo-éphédrine et de l'isoéphédrine.*

Généralités	57
Partie expérimentale	60
Préparation de l'éphédrine, de la pseudo-éphédrine et de l'iso- éphédrine	60
Nitration de l'éphédrine	66
Nitration de la pseudo-éphédrine	68
Saponification des nitrates esters nitriques d'éphédrine et de pseudo- éphédrine	69
Nitration de l'isoéphédrine	70

DEUXIÈME PARTIE

Stabilité des esters nitriques d'amino-alcools.

Généralités sur la stabilité des esters nitriques.....	72
Méthode de mesure de la stabilité. Mode opératoire.....	75
Résultats obtenus :	
Graphique des stabilités des esters nitriques d'alkyl amino-alcools à fonction alcool primaire.....	76
Graphique des stabilités d'esters nitriques d'alkyl amino-alcools à fonction alcool primaire et secondaire.....	77
Graphique des stabilités des esters nitriques d'amino-alcools à fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire.....	78
Graphique des stabilités des esters nitriques d'aryl-alkyl amino-alcools.....	79
Tableau donnant la valeur du pH des esters nitriques d'amino-alcools préparés	82

TROISIÈME PARTIE

Etude physiologique.

I. Essais effectués sur quelques amino-alcools.....	83
II. Propriétés des esters nitriques d'amino-alcools.....	85
a) Généralités sur l'action des dérivés nitrés.....	85
b) Propriétés de la nitrocholine.....	86
c) Effets hypotenseurs des esters nitriques d'alkyl amino-éthanol.....	87
d) Propriétés de l'ester nitrique de l'aminoéthanol (2054 F.)..	90
e) Propriétés des esters nitriques dérivés de l'aminoéthanol..	91
Influence de la nature de l'amine.....	92
Influence de la nature de l'alcool.....	93
Influence du nombre des fonctions alcools.....	94
Tableau général.....	95
CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAPHIE.....	102

DEUXIÈME THÈSE

Proposition donnée par la Faculté :

**Le rôle joué par la symétrie des molécules
dans l'Effet Raman.**

Vu et approuvé :

Paris, le 10 mai 1943.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL MONTEL.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

